

EINFLUSS DER KOMBINIERTEN GABE  
VON CHINIDIN MIT VERAPAMIL AUF  
DIE ELEKTROPHYSIOLOGIE DES  
MENSCHLICHEN HERZENS

Michael J. Scheininger

Diss  
München  
1905







Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

EINFLUSS DER KOMBINIERTEN GABE VON CHINIDIN MIT VERAPAMIL  
AUF DIE ELEKTROPHYSIOLOGIE DES MENSCHLICHEN HERZENS

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Michael J. Scheininger

aus

München  
Jahr

1985

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

|                             |                       |
|-----------------------------|-----------------------|
| Berichterstatter:           | Prof. Dr. K. Theisen  |
| Mitberichterstatter:        | Prof. Dr. E. Buchborn |
| Dekan:                      | Prof. Dr. W. Spann    |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 28. 11. 85            |

## Meinen Eltern



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

## INHALTSANGABE

### I. Einleitung und Fragestellung

1. Klinischer Hintergrund der durchgeführten Untersuchungen
  - a) Bedeutung von Chinidin bei der Regularisierung von Vorhofflimmern
  - b) Erhöhte Regularisierungsquote bei kombinierter Gabe von Chinidin mit Verapamil
2. Fragestellung der durchgeführten Untersuchungen

### II. Elektrophysiologische und methodische Grundlagen

1. Entstehungsmechanismus des Aktionspotentiales
  - a) Am Arbeitsmyokard
  - b) Im Reizleitungssystem
2. His-Bündel-Elektrographie
  - a) Messung der intrakardialen Reizleitungszeiten
  - b) Bestimmung der Refraktärzeiten
  - c) Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit
  - d) Bestimmung der sinuatrialen Leitungszeit

### III. Patientengut, Methodik, durchgeführte Untersuchungen

1. Patientengut
2. Methodik
3. Medikamentenapplikation
4. Durchgeführte Untersuchungen

#### IV. Ergebnisse

1. Bei Sinusrhythmus
2. Bei hochfrequenter Vorhofstimulation
  - a) Bei 100/min
  - b) Bei 120/min
  - c) Bei 140/min
3. Sinuatriale Leitungszeit
4. Sinusknotenerholungszeit
5. Refraktärzeiten
  - a) Vorhof
  - b) AV-Knoten

#### V. Zusammenfassung der Literatur über Chinidin

1. Wirkung von Chinidin auf das Aktionspotential
2. Einfluß von Chinidin auf das autonome Nervensystem und dessen Wirkung auf den Sinusknoten
3. Einfluß von Chinidin auf die intrakardialen Leitungs- und Refraktärzeiten
  - a) Im Tierversuch
  - b) Beim Menschen

#### VI. Zusammenfassung der Literatur über Verapamil

1. Wirkung von Verapamil auf das normale Aktionspotential
2. Wirkung auf pathologisch veränderte Aktionspotentiale und experimentell erzeugte Arrhythmien
3. Einfluß von Verapamil auf das autonome Nervensystem und dessen Wirkung auf den Sinusknoten
4. Einfluß von Verapamil auf die intrakardialen Leitungs-/Refraktärzeiten
  - a) Im Tierversuch
  - b) am Menschen

- VII. Diskussion der eigenen Ergebnisse
1. Applikation der Medikamente
  2. Einfluß von Chinidin und anschließender Gabe von Verapamil auf die Einzelstrukturen des Herzens
    - a) Sinusknoten
    - b) Vorhofmyokard
    - c) AV-Knoten
    - d) His-Purkinje-Leitung
    - e) Intraventrikuläre Erregungsausbreitung
    - f) Repolarisation
  3. Effekt der kombinierten Gabe von Chinidin mit Verapamil bei Vorhofflimmern und -flattern
- VIII. Zusammenfassung
- IX. Abbildungen und Tabellen
- X. Literaturverzeichnis



## I. Einleitung

### 1. Klinischer Hintergrund der durchgeführten Untersuchungen

#### a) Bedeutung von Chinidin bei der Regularisierung von Vorhofflimmern

Chinidin ist das Mittel der Wahl zur medikamentösen Konversion von Vorhofflimmern und Vorhofflattern in Sinusrhythmus (14). Die Wirksamkeit von Chinin bei Vorhofflimmern wurde bereits 1749 von J. B. de Sénac beschrieben (120), Frey (31) publizierte erstmals systematische Untersuchungen mit dem Ergebnis, daß Chinidin (Kardioversion bei sechs von zehn Patienten mit Vorhofflimmern) wirksamer ist als Chinin, bei ihm findet sich wohl auch die erste Beschreibung einer Chinidin-Synkope als spezifischer Nebenwirkung.

In Untersuchung an größeren Patientenkollektiven wird die Rate der erfolgreichen Kardioversionen mit Chinidin sehr unterschiedlich hoch angegeben (Tabelle 1), Bigger gibt bei 1,6 gr Tagesdosis Chinidinsulfat eine Erfolgsrate von über 1/3 der Patienten an (14).

Ursache für die unterschiedlich hohen Erfolgsraten sind zum einen unterschiedlich hohe verwandte Maximaldosen von Chinidin und damit erreichte Plasmachinidinkonzentrationen, zum anderen die unterschiedliche Zusammensetzung des untersuchten Krankengutes (24). Die Erfolgsrate bei der Kardioversion ist signifikant höher bei Patienten ohne rheumatische Herzerkrankung und Patienten mit einer vorausgehenden Dauer des Vorhofflimmerns von weniger als sechs Monaten, bei einer Dauer des Vorhofflimmerns über sechs Monaten verringert ein röntgenologisches Herzvolumen von mehr als 600 ml/m<sup>2</sup> Körperoberfläche zusätzlich die Erfolgsrate (24). Andere Untersucher messen der Ätiologie der Herzerkrankung keine Bedeutung bei, nach deren Untersuchungen beeinflusst jedoch eine Herzinsuffizienz vom Schweregrad IV die Konversionsrate ungünstig (86).

b) Erhöhte Regularisierungsquote durch Einführung der kombinierten Gabe von Chinidin mit Verapamil.

Konversion von Vorhofflimmern zu Sinusrhythmus durch Verapamil alleine tritt nur selten auf. Bender (10) beobachtete bei 103 Patienten mit meist chronischem Vorhofflimmern und 34 Patienten mit Vorhofflattern in keinem Fall eine Rückkehr zum Sinusrhythmus; Rasmussen (81) berichtet über 36 Patienten, von denen unter 3x80 mg Verapamil/die vier in Sinusrhythmus übergeführt werden konnten, in einer Literaturübersicht über 197 Patienten berichtet Antmann (3) über eine Erfolgsquote von nur sieben Prozent.

Bender (10, 12) berichtete, daß bei Patienten mit gegenüber Chinidin-Monotherapie therapierefraktären supraventrikulären Herzrhythmusstörungen bez. Vorhofflimmern durch kombinierte Gabe von Chinidin mit Verapamil stabiler Sinusrhythmus erreicht werden konnte. Bei über 100 Patienten mit chronischem Vorhofflimmern oder -flattern berichteten Belz et al (9), daß die Konversionsrate unter der Kombinationsbehandlung mit 3x0.25 gr Chinidinsulfat und 3x80 mg Verapamil pro Tag höher war als unter Monotherapie mit höher dosiertem Chinidin (3x0,5 gr Chinidinbisulfat). Von 16 Patienten mit chronischem Vorhofflimmern die durch Chinidin alleine (3x0,25 gr Chinidinbisulfat) nicht regularisiert werden konnten, gelang Belz et al (8) eine Kardioversion bei 13 Patienten (81%) durch zusätzliche Gabe von Verapamil (Tagesdosis 2x240 mg, 11x480 mg).

Heilmann et al (38) berichteten über 25 Patienten bei denen mit Chinidin eine Regularisierung des Vorhofflimmerns nicht gelang, während durch zusätzliche Gabe von 3x80-160 mg Verapamil/die Sinusrhythmus erreicht wurde.

Gülker et al (35) erreichten bei 26 von 43 Patienten (60 %) mit Vorhofflimmern unter Kombinationstherapie mit max. 3x2 Tbl. Chinidin duriles<sup>R</sup> und max. 3x1 Tbl. Isoptin ret.<sup>R</sup> Sinusrhythmus, von dieser Gruppe hatten zuvor sechs Patienten unter Chinidin Monotherapie (3x2 Tbl. Chinidin duriles<sup>R</sup>) keinen Sinusrhythmus erreicht, vier konnten durch zusätzliche Gabe von Verapamil regularisiert werden.

Mit dem Kombinationspräparat Cordichin<sup>R</sup> (160 mg Chinidinbase + 80 mg Verapamil) bei einer max. Tagesdosis von sechs Tabletten erreichte Bachour (4) bei drei von fünf Patienten mit Vorhofflim-

mern stabilen Sinusrhythmus, Beck et al (5) bei 10 von 21 Patienten mit Vorhofflimmern stabilen Sinusrhythmus. Ebenfalls durch Therapie mit Cordichin mit derselben täglichen Höchstdosis von sechs Tabletten erreichten Kleinebene et al (59) bei 14 von 27 Patienten mit Vorhofflimmern Sinusrhythmus.

## 2. Fragestellung der durchgeführten Untersuchungen

Wie oben ausgeführt, zeigte sich klinisch-empirisch, daß die kombinierte Gabe von Chinidin mit Verapamil bei der Konversion von Vorhofflimmern zu Sinusrhythmus der alleinigen Gabe von Chinidin überlegen ist.

Die elektrophysiologische Grundlage dafür ist unklar, tierexperimentelle Untersuchungen von Gülker et al (34) zeigen, daß die experimentell definierte Vorhofflimmerschwelle durch die kombinierte Gabe von Chinidin und Verapamil hochsignifikant angehoben werden kann. Dabei wurde die Flimmerschwelle von Verapamil alleine nicht beeinflusst, Chinidin führte in den angewandten Dosen alleine ebenfalls zu keinem signifikanten Anstieg der Vorhofflimmerschwelle.

Elektrophysiologische Untersuchungen über den Einfluß der kombinierten Gabe von Chinidin und Verapamil auf die intrakardialen Leitungszeiten und Refraktärverhältnisse am menschlichen Herzen liegen unseres Wissens nicht vor. Die Wirkung der kombinierten Gabe von Chinidin und Verapamil sollte deshalb durch unsere Untersuchungen geklärt werden.

Die gefundenen Ergebnisse sollen diskutiert werden hinsichtlich ihres Zustandekommens und ob die kombinierte Gabe von Chinidin mit Verapamil unter elektrophysiologischen Gesichtspunkten sinnvoll ist.

Für die gleichzeitige Applikation zweier Pharmaka können folgende Gründe sprechen (63):

1. Synergismus bezüglich gewünschter Effekte
2. Antagonismus bezüglich unerwünschter Effekte
3. Unterschiedliches Nebenwirkungsspektrum der kombinierten Substanzen und damit niedrigere Nebenwirkungsquoten bei niedrigerer Dosierung der Einzelsubstanzen.

## II. Elektrophysiologische und methodische Grundlagen

### 1. Elektrophysiologische Grundlagen - Entstehungsmechanismus des Aktionspotentials im Herzen.

Das Aktionspotential des Herzmuskels wird durch fünf Phasen charakterisiert (Abb. 1) (87):

- Phase 0: schnelle Depolarisation
- Phase 1: schnelle Repolarisation
- Phase 2: Plateauphase
- Phase 3: Rückkehr zum Ruhemembranpotential
- Phase 4: Diastolische Phase

Anders geartete Aktionspotentiale finden sich im Sinusknoten und den Zellen des Reizleitungssystems des Herzens (44). Eine Originalregistrierung aus Zellen des Sinusknotens zeigt Abb. 2 (44). Auf die Unterschiede wird unten näher eingegangen.

Die Phase 0 wird eingeleitet durch eine Depolarisation der Zelle bis zum Schwellenpotential, das für den schnellen Natriumkanal bei ca.  $-70$  mV liegt. Diese Änderung des Membranpotentials bewirkt in der normalerweise für Na-Ionen weitgehend impermeablen Zellmembran die Aktivierung des schnellen Na-Kanales, der Na-Ionen entlang dem elektrischen Gefälle (Spannungsdifferenz ( $\Delta V$ ) = aktuelles Membranpotential ( $V_m$ ) minus Gleichgewichtspotential für Natrium ( $V_{Na}$ )) passiv in die Zellen einströmen läßt. Das elektrische Gefälle bestimmt zusammen mit der maximal erreichten Leitfähigkeit der Membran für Na-Ionen ( $g_{Na}$ ) die Geschwindigkeit des Na-Einstromes in Phase 0 und damit die Anstiegssteilheit des Aktionspotentials.

Der schnelle Na-Kanal ist charakterisiert durch

1. Abhängigkeit der maximal erreichten Aktivierung, d. h. Leitfähigkeit für Natrium ( $g_{Na}$ ) vom vorbestehenden Membranpotential (maximale Aktivierung bei vorbestehendem Membranpotential von  $-90$  mV und mehr, halbmaximale Anstiegssteilheit bei vorbestehendem Membranpotential von  $-71$  mV).

2. Erreichen der maximalen Na-Leitfähigkeit innerhalb von ein bis maximal zwei msec nach der Aktivierung.
3. Inaktivierung nach maximal vier msec, unabhängig vom dann bestehenden Membranpotential.
4. Passivität für den Na-Transport, d. h. Na-Ionen können je nach dem Gefälle (elektrisches Gefälle, Konzentrationsgefälle) die Membran in beide Richtungen passieren.

Die Eigenschaften des schnellen Na-Kanals wurden zunächst experimentell erfaßt und in mathematischen Formeln gebracht von Hodgkin et al (42) am Modell des Nerven.

Weidmann (117) konnte die Befunde für Herzzellen am Säugetier im wesentlichen bestätigen. Abb. 3 zeigt ein anschauliches Modell des schnellen Na-Kanals und seiner Eigenschaften von Wit et al (121).

Da der schnelle Na-Kanal, der hauptsächlich für die Depolarisation der Zellen verantwortlich ist, bereits nach wenigen msec wieder inaktiviert ist, muß ein weiterer Mechanismus existieren, der für die Plateauphase (Phase 2) verantwortlich ist.

Diese wird durch den sogenannten langsamen Ca-Kanal erzeugt. Das Schwellenpotential für seine Aktivierung liegt bei ungefähr -35 mV, die Zeitkonstanten für seine Inaktivierung liegen zwischen 40 msec bei einem Membranpotential von -35 mV und 700 msec bei einem Membranpotential von +50 mV (6).

Die beiden oben geschilderten Kanäle sind durch spezifische Inhibitoren oder Änderung der Elektrolytkonzentrationen im Zellbad experimentell differenzierbar.

Entfernung von Na-Ionen aus dem Zellbad oder Zugabe von Lidocain inhibieren selektiv den schnellen Na-Kanal, Entfernung von Ca-Ionen oder Zugabe von z. B. D 600 hemmen selektiv den langsamen Ca-Kanal (60).

Die Phase 3 - Rückkehr zum Ruhemembranpotential - entsteht durch Inaktivierung des langsamen Ca-Kanals sowie Aktivierung eines auswärts gerichteten K-Stromes  $I_k'$  (72).

Das Ruhemembranpotential der Herzmuskelzellen in der diastolischen Phase 4 wird bestimmt durch:

$$E_m = \frac{R \times T}{F} \times \ln \text{ von } \frac{P_K \times (K)_i + P_{Na} \times (Na)_i + P_{Cl} \times (Cl)_o}{P_K \times (K)_o + P_{Na} \times (Na)_o + P_{Cl} \times (Cl)_i}$$

Wobei R = Gaskonstante

T = absolute Gastemperatur

F = Faradaysche Zahl

P = Permeabilität der Zellmembran für das betreffende Ion

( )<sub>i</sub> = intrazelluläre,

( )<sub>o</sub> = extrazelluläre Konzentration des betreffenden Ions (37).

Die niedrigen intrazellulären Konzentrationen von Natrium und Calcium werden aufrechterhalten von der Na/K-Pumpe und einem Na/Ca-Austauschsystem (72).

Das Aktionspotential von Zellen des Reizleitungssystems im Herzen unterscheidet sich von dem der Herzmuskelzellen in folgender Weise:

- a) Das Aktionspotential der His-Purkinjezellen weist in Phase 4 eine spontane Depolarisation auf, wohl verursacht durch eine in der Diastole abnehmende Kaliumpermeabilität (43).
- b) Den Zellen des Sinusknotens und des AV-Knotens fehlt entweder der schnelle Na-Kanal, oder er ist aufgrund des niedrigen Membranpotentials inaktiviert, so daß die Phase 0 bei diesen Zellen nur vom langsamen Ca-Kanal getragen wird. Ca-Antagonisten und Verminderung des Ca-Gehaltes in der extrazellulären Flüssigkeit vermindern die spontane Depolarisationsrate, die Anstiegssteilheit der Phase 0 und den "overshoot", Isoproterenol bzw. Erhöhung des extrazellulären Ca-Gehaltes haben den gegenteiligen Effekt.

Im Gegensatz zum langsamen Ca-Kanal am Myokard läßt sich bei Zellen des Sinusknotens der Effekt von Ca-Antagonisten durch Erhöhung der extrazellulären Ca-Konzentra-

tion oder Katecholamine nicht aufheben (61).

Wenn bei Myokardzellen der schnelle Na-Kanal durch Tetrodotoxin (TTX) selektiv gehemmt wird und diese partiell depolarisiert werden, so ähneln sie stark den Schrittmacherzellen, die ebenfalls bei niedrigerem Membranpotential arbeiten.

Obwohl der schnelle Na-Kanal bei Schrittmacherzellen keine Rolle spielt, sind wohl Na-Ionen am Erregungsprozeß beteiligt, da eine Verminderung der extrazellulären Na-Konzentration die Anstiegssteilheit der Phase 0 vermindert. Der langsame Ca-Kanal ist somit wohl nicht streng selektiv für Ca-Ionen, sondern auch für Na-Ionen passierbar (28).

## 2. Methodische Grundlagen - His-Bündel-Elektrographie.

Von Damato et al, Scherlag et al und Narula et al wurde die His-Bündel-Elektrographie (HBE) in die Klinik eingeführt (95,25, 94,73).

Mittels eines zwei- oder mehrpoligen Stimulationskatheters, der über die Femoralvene oder die Kubitalvene mit seine Spitze in den rechten Ventrikel unmittelbar hinter die Triscuspidalklappe plaziert wird, wird über einen dazwischen geschalteten Tieffrequenzfilter (30-500 Hz) das His-Bündel-EKG registriert, eine typische Registrierung zeigt schematisch Abb. 4 (95). Zur Ableitung eines Potentials des hohen Vorhofes bzw. zur Vorhofstimulation an diesem Ort kann zusätzlich ein Stimulationskatheter im rechten Vorhof plaziert werden, ebenso zur Registrierung der intraventrikulären Erregung bzw. Ventrikelstimulation im rechten Ventrikel (95). Folgende Parameter können unter anderem mittels His-Bündel-Untersuchungen und Stimulationstechnik untersucht werden (95):

### a) Messung der intrakardialen Reizleitungszeiten

PA - Intervall als Ausdruck der rechtsatrialen kraniokaudalen Leitung

AH - Intervall als Ausdruck der Erregungsleitung vom basalem Vorhof zum Stamm des His'schen Bündels  
(entspricht fast ausschließlich der Leitungszeit im AV-Knoten)

HV - Intervall als Ausdruck der Leitungszeit im His-Purkinje-System bis zum Beginn der Depolarisation des Ventrikelmyokards (normalerweise Septum).

Tab. 2 zeigt die von verschiedenen Untersuchern gefundenen Normwerte für diese Parameter (95).

#### b) Refraktärperioden

Mittels gepaarter Vorhofstimulation (fest-frequente Stimulation mit der doppelten diastolischen Reizschwellenstromstärke im hohen rechten Vorhof, jeder vierte oder achte Stimulationsimpuls wird mit langsam zunehmender Vorzeitigkeit im Vergleich zur fest-frequenten Grundstimulationsfrequenz abgegeben) können die relative, funktionelle und absolute Refraktärperiode für die unterschiedlichen Strukturen bestimmt werden (95).

##### Vorhof:

Funktionelle Refraktärperiode: Kürzestes erreichbares Intervall A1-A2 durch den fest-frequenten Stimulus S1 und den mit zunehmender Vorzeitigkeit einfallenden Stimulus S2 (280 msec).

Effektive Refraktärperiode: Längstes Stimulationsintervall S1-S2, bei dem S2 nicht mehr zu einer fortgeleiteten Erregung des Vorhofes führt (240 msec).

##### AV-Knoten:

Funktionelle Refraktärperiode: Kürzestes erreichbares Intervall H1-H2 durch den fest-frequent erregten basalen Vorhof A1 und den vorzeitig erregten basalen Vorhof A2 (410 msec).

Relative Refraktärperiode: Längstes Intervall A1-A2 mit gegenüber dem stimulierten Grundrhythmus verlängerter A2-H2-Zeit (im Vergleich zu A1-H1 bei Grundrhythmus).

Effektive Refraktärperiode: Längstes Intervall A1-A2, bei dem trotz Depolarisierung des vorzeitig erregten Vorhofes keine Über-

leitung mehr auf das His'sche Bündel nachweisbar ist (300 msec).

#### His-Purkinje-System:

Funktionelle Refraktärperiode: Kürzestes erreichbares Intervall V1-V2 (nur sinnvoll zu bestimmen, wenn dies nicht durch die Refraktärzeit im AV-Knoten determiniert ist).

Relative Refraktärperiode: Längstes Intervall H1-H2 mit gegenüber dem stimulierten Grundrhythmus verlängerter H2-V2-Zeit (im Vergleich zu H1-V1 beim Grundrhythmus).

Effektive Refraktärperiode: Längstes Intervall H1-H2 bei dem trotz Depolarisierung des vorzeitig erregten His-Bündel-Stammes keine nachfolgende Ventrikelpolarisation V2 mehr nachweisbar ist.

Die jeweils in Klammern angegebenen Werte in msec geben einen Anhalt für Normalwerte bei Stimulation mit einer vorgewählten Grundfrequenz von 70-100/min, entsprechend einer Zykluslänge von 600-850 msec (95).

#### c) Sinusknotenerholungszeit (SKEZ)

Mittels hochfrequenter Vorhofstimulation mit verschiedenen Frequenzen über jeweils 30 sec. kann die sogenannte Sinusknotenerholungszeit bestimmt werden. Diese kann ausgedrückt werden als

-Absolutwert, SNRT (sinus node recovery time), d. h. Zeitdauer in msec bis zum ersten Auftreten eines Sinusschlages nach Beendigung der hochfrequenten Vorhofstimulation.

Da die SNRT von der vorausgehenden individuellen Zykluslänge des untersuchten Patienten abhängig ist (17), wurden Methoden zur Frequenzkorrektur vorgeschlagen, nämlich

-Angabe des Absolutwertes der Sinusknotenerholungszeit in Prozent der vorausgegangenen Zykluslänge, oder

-Angabe der CSNRT (corrected sinus node recovery time), die sich berechnet als SNRT minus vorausgegangener spontaner Zykluslänge und nicht mehr von der vorbestehenden Zykluslänge abhängig ist (17).

Als oberster Grenzwert für die SNRT werden 1400 msec angegeben, für den in Prozent der Zykluslänge angegebenen Wert 140 Prozent. Als oberster Grenzwert für die CSNRT werden Werte zwischen 375-525 msec angegeben (95).

Ein weiterer möglicher Parameter ist die "Gesamterholungszeit" des Sinusknotens, dies ist die Zeitdauer bis zur Wiederherstellung der Ausgangsfrequenz nach Stimulationsende (95).

Eine umfangreiche Darstellung der methodischen Probleme bei der Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit findet sich bei Breithard et al (17):

Die maximale SNRT ist bei Stimulation im hohen Vorhof (HRA) signifikant ( $P < 0.05$ ) um im Mittel ca. 150 msec kürzer als bei Stimulation im Koronarsinus oder im linken Vorhof.

Bei Patienten ohne Anhalt für eine Sinusknotendysfunktion findet sich keine signifikante Abhängigkeit der max. SNRT oder der CSNRT vom Alter. Dies gilt auch bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion, bei denen jedoch eine geringe Tendenz zu höheren Werten mit zunehmenden Alter besteht.

Die bei 16 Patienten bestimmte SNRT wich bei unmittelbar im Anschluß wiederholten Messung im Durchschnitt um  $8 \pm 21$  % von derjenigen der ersten Messung ab.

Die bei 10 Patienten nach im Durchschnitt 7,5 Monaten wiederholte bestimmte Messung zeigte eine deutliche Streuung der Einzelwerte, klinisch bedeutsame Unterschiede fanden sich jedoch (die SNRT war nie pathologisch verlängert) nicht.

Die bei unterschiedlichen Stimulationsfrequenzen ermittelte durchschnittliche SNRT zeigte sowohl für Patienten mit als auch ohne Sinusknotendysfunktion eine abfallende Tendenz mit steigender Stimulationsfrequenz.

Während bei Patienten ohne Sinusknotendysfunktion die max. SNRT bei Stimulationsfrequenzen zwischen 100-145/min gefunden wurde (bei ca. 70 % der Patienten), konnten bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion die max. SNRT nur bei ca. 52 % der Patienten bei diesen Stimulationsfrequenzen gefunden werden, während

bei den übrigen ca. 48 % der Patienten die max. SNRT erst durch höhere (bis max. 200/min) oder niedrigere (bis min. 60/min) Stimulationsfrequenzen aufgedeckt wurde.

Vergleicht man die max. SNRT mit den Pausen nach spontan aufgetretenen oder induzierten atrialen Tachykardien, so zeigte sich bei normalen und gering erhöhten (bis 2000 msec) Werten für die SNRT bzw. die Pausen nach atrialen Tachykardien eine gute Übereinstimmung, während sich bei deutlich verlängerten Werten oft eine erhebliche Abweichung beider Variablen zeigte, meistens war die spontane SNRT länger als die durch Vorhofstimulation ermittelte.

Bei Patienten ohne Sinusknotendysfunktion nimmt die max. SNRT linear mit zunehmender vorbestehender Periodendauer zu, während eine derartige Abhängigkeit bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion nicht besteht.

Die CSNRT ist bei Patienten ohne Sinusknotendysfunktion nicht mehr abhängig von der spontanen Periodendauer.

Mit zunehmender sinuatrialer Leitungszeit (SACT) nimmt auch die SNRT zu. Die SACT war tendenzmäßig niedriger bei den Patienten, bei denen die max. SNRT bei den höchsten Stimulationsfrequenzstufen gemessen wurde (17).

Eine Beziehung zwischen der SNRT und der SACT besteht auf zweierlei Weise. Die messbare SNRT setzt sich aus mehreren Größen zusammen: Leitungszeit vom erregten Vorhofgewebe bis zum Bereich des Sinusknoten - "retrograde" sinuatriale Leitungszeit - Erholungsdauer des Sinusknotens nach der letzten erfolgten Depolarisation - "antegrade" sinuatriale Leitungszeit.

Die "retrograde" sinuatriale Leitungszeit nimmt im Tierversuch mit steigender Stimulationsfrequenz zu, bis bei Stimulationsfrequenzen über der doppelten Spontanfrequenz wenckebachartige Sinusknoteneintrittsblockierungen auftreten, was zur Verminderung der "overdrive-suppression" des Sinusknotens führt (104). Somit addiert sich die "retrograde" und "antegrade" sinuatriale Leitungszeit ebenso wie die Leitungszeit vom erregten Vorhofgewebe bis zum Bereich des Sinusknotens zur gemessenen SKEZ, andererseits ist die max. erreichbare "overdrive-suppression" des Sinusknotens - und damit erreichbare max. Erholungsdauer des Sinusknotens - abhängig von der Frequenz, ab der eine Sinusknotenein-

trittsblockierung durch intermittierenden Block der "retrograden" sinuatrialen Leitung erfolgt.

#### d) Sinuatriale Leitungszeit (SACT)

Direkte intrakardiale Ableitungen vom Sinusknoten - und damit die Messung der sinuatrialen Leitungszeit vom Beginn der Depolarisation der Zellen im Sinusknoten bis zur Erregung des perinodalen Vorhofgewebes, die als Beginn der P-Welle im Oberflächen-EKG registriert werden kann - sind routinemäßig wegen der niedrigen elektrischen Potentiale nicht möglich, wenngleich in Einzelfällen beschrieben (47). Mittels Signal-Averaging-Technik wurde versucht, die durch die Sinusknotendepolarisation auftretenden niedrigen elektrischen Potentiale zu verstärken und damit registrierbar zu machen (46).

Eine indirekte Methode zur Bestimmung der SACT mittels einzelner, bei Sinusrhythmus zunehmend vorzeitig ausgelöster Vorhofstimuli wurde zuerst von Strauss et al (106) vorgeschlagen.

Bei nur geringer Vorzeitigkeit des Vorhofstimulus ist die postextrasystolische Pause voll kompensatorisch wie üblicherweise z. B. bei der ventrikulären Extrasystole, da sich der Vorhofstimulus bei der Erregungsausbreitung zum Sinusknoten im sinuatrialen Grenzgebiet mit dem vom Sinusknoten ausgehenden Impuls trifft, und deshalb nicht bis zum Sinusknoten gelangt, der in seiner Funktion unbeeinflusst bleibt (Phase I). Bei zunehmender Vorzeitigkeit der Vorhofstimulation gelingt es der Erregungswelle jedoch, zum Sinusknoten vorzudringen, und diesen vorzeitig zu depolarisieren (Sinusknoten-Reset). In dieser "Phase II" sind die postextrasystolischen Pausen nicht mehr kompensatorisch, sie erreichen einen weitgehend konstanten Wert. Dieser setzt sich aus folgenden Zeiten zusammen: Erregungsausbreitungsdauer des künstlich gesetzten Stimulationsimpulses zum perinodalen Gewebe, retrograde atriosinuidale Leitungszeit, Dauer der spontanen Zykluslänge und Leitungszeit vom Sinusknoten zum Vorhof ("antegrade" sinuatriale Leitungszeit). Unter der Voraussetzung, daß die retrograde und die antegrade sinuatriale Leitungszeit identisch sind, und die spontane Sinuszykluslänge durch eine einmalige vorzeitige Stimulation nicht wesentlich beeinflusst wird, läßt sich aus den postextrasystolischen Pausen in der Phase II die

sinuatriale Leitungszeit berechnen. Da aus tierexperimentellen Untersuchungen hervorgeht, daß die Beeinflussung der spontanen Zykluslänge bei relativ spät einfallenden Extrastimuli der Phase II weniger ausgeprägt ist als bei relativ früh einfallenden Extrastimuli der Phase II (15), wurde von Strauss et al vorgeschlagen, nur die postextrasystolischen Pausen aus dem ersten Drittel der Phase II (nach Übergang von Phase I in Phase II) zur Berechnung der sinuatrialen Leitungszeit zu benutzen.

Von Seipel et al (99) wurden nach Messung der sinuatrialen Leitungszeit mittels dieser Methode bei Patienten mit geschädigtem Reizleitungssystem drei Typen von sinuatrialen Blockierungen beschrieben:

Typ I zeigt eine Verlängerung der sinuatrialen Leitungszeit auf Werte über 120 msec bei prinzipiell normalem Verhalten der postextrasystolischen Pausen mit Existenz einer Phase I und II.

Bei Typ II ist die sinuatriale Leitungszeit so verlängert, daß es nicht mehr gelingt, durch vorzeitige Stimulation den Sinusknoten zu depolarisieren und die Phase II zu erreichen, da vorher die effektive Refraktärperiode des Vorhofes erreicht wird.

Typ III zeigt ein völlig irreguläres Verhalten der postextrasystolischen Pausen, die ein sogenanntes "chaotisches Muster" aufweisen (95).

Von Seipel et al (99) wurde außerdem noch, vorwiegend bei Patienten mit bradykardem Grundrhythmus, beim Verhalten der postextrasystolischen Pausen bei Normalpersonen bei sehr vorzeitiger Vorhofstimulation eine Phase III beschrieben, in der die postextrasystolischen Pausen mit zunehmender Vorzeitigkeit des Stimulus wieder kürzer werden. Als Ursache dafür werden atriale Echophänomene über Sinusknoten oder AV-Knoten diskutiert.

Als Normalwerte für die SACT werden Werte zwischen  $77,2 \pm 17,8$  msec bzw.  $85,5 \pm 45,8$  msec ( $\pm 2$  Sx) angegeben (99). Die SACT läßt sich durch Atropin signifikant vermindern.

In einem modifizierten Verfahren wird von Steinbeck et al der Maximalwert für die SACT aus der kürzesten Stimulationsimpulsvorzeitigkeit, die noch zu einer kompensatorischen Pause führt berechnet. Die minimale SACT wird aus dem längsten Stimulationsintervall das noch zu einer nicht kompensatorischen Pause führt,

berechnet (105).

Die Bestimmung der SACT durch vorzeitige Vorhofstimulation über den Ösophagus ist prinzipiell möglich, die Länge der postextrasystolischen Pause wird jedoch dann auch deutlich durch die Dauer der Erregungsausbreitung vom Ösophagus über den Vorhof bis zum perinodalen Gewebe bestimmt. Deshalb sind die auf diese Weise bestimmten Werte für die SACT deutlich länger als bei Bestimmung durch intraatriale Stimulation (82).

Die Berechnung der SACT nach der oben beschriebenen Methode ist aus verschiedenen Gründen problematisch (98):

1. Sie beruht auf der Voraussetzung, daß die spontane Sinuszykluslänge durch einen einmaligen Stimulus mit "Sinusknotenreset" nicht beeinflußt wird. Bei Beobachtung des ersten spontanen Sinuszyklus nach der postextrasystolischen Pause zeigte sich dieser in der Phase I nicht signifikant gegenüber dem präextrasystolischen Zyklus verändert, während er in der Phase II - also wenn ein "Sinusknotenreset" stattfindet - signifikant um durchschnittlich 30 msec länger war als der präextrasytolische Zyklus. Dies kann als Hinweis auf eine Beeinflussung der Sinusknotenautomatie durch den erfolgten "Sinusknotenreset" gewertet werden, der noch auf die zweite spontane Sinusknotenaktion nach dem "Sinusknotenreset" einwirkt. Allerdings war die Verlängerung des postextra-systolischen Spontanzyklus nicht bei allen Patienten nachweisbar.
2. Die Erregungsleitung in der sinuatrialen Grenzregion kann, insbesondere bei sehr vorzeitigen Impulsen, in beiden Richtungen mit unterschiedlicher Geschwindigkeit erfolgen.
3. Ungeklärt ist bislang, ob die sinuatriale Leitungszeit ein frequenzabhängiger Parameter ist (97).
4. Durch die vorzeitige Stimulation können atriale Echoschläge durch AV-Knoten- oder Sinusknoten-reentry-Mechanismen ausgelöst werden, die zu abnormer Verkürzung der postextrasystolischen Pause führen.

5. Da mit dem Stimulationskatheter meist nur der Vorhof, nicht aber die sinuatriale Grenzregion direkt stimuliert werden kann, geht die atriale Erregungsleitungszeit zwischen Katheterposition und sinuatrialer Grenzfläche mit in die bestimmte sinuatriale Leitungszeit ein, und vergrößert diesen Wert um so mehr, je weiter der Stimulationskatheter von der sinuatrialen Grenzfläche entfernt ist (98, 97).
6. Bei Patienten mit schnellem Eigenrhythmus oder langer SACT ist es zum Teil nicht möglich, einen "Sinusknotenreset" zu erreichen, da vorher die ERP des Vorhofes erreicht wird, so daß keine Phase II auftritt (99,113).

Die unter Punkt 1), 2) und 5) aufgezählten Überlegungen sind mögliche Erklärungen dafür, daß die beim Menschen bestimmten Werte für die sinuatriale Leitungszeit deutlich höher liegen als im Tierexperiment gefundene Werte (91), wenngleich natürlich die sinuatriale Leitungszeit aus verschiedenen Gründen beim Menschen keineswegs zwangsweise der im Tierexperiment gefundenen entsprechen muß (97).

Der unter 5) angegebene Meßfehler kann weitgehend eliminiert werden durch Angabe der sogenannten "korrigierten sinuatrialen Leitungszeit" (109). Bei der Intervallmessung vom Stimulationszeitpunkt zum Beginn der postextrasystolischen P-Welle ist wie oben beschrieben die Leitungszeit der elektrischen Erregung vom Stimulationsort zur sinuatrialen Grenzfläche enthalten. Von dem nach üblicher Weise durch Abzug des präextrasystolischen Zyklus von dieser Zeit erhaltenen Wertes für die doppelte sinuatriale Leitungszeit muß zum Erhalt der korrigierten doppelten sinuatrialen Leitungszeit dieses Intervall noch abgezogen werden, bevor durch Halbierung dieses Wertes dann die einfache korrigierte sinuatriale Leitungszeit berechnet wird. Eine Messung dieses Intervalls ist mit Hilfe der Detektion (D) möglich, bei der der lokale Erregungsauftritt am Ort der Stimulationssonde gemessen wird. Das Intervall P-D vom Beginn der P-Welle im EKG bis zum Auftritt der Detektion D am Lagepunkt der Stimulationssonde bei spontanem Sinusrhythmus repräsentiert die antegrade Erregungszeit von der sinuatrialen Grenzfläche bis zum Stimulationsort. Unter

der Voraussetzung, daß diese Erregungszeit retrograd genauso lange dauert, kann somit der unter Punkt 5 genannte Fehler bei der Berechnung der SACT durch die Angabe der "korrigierten SACT" beseitigt werden (Abb. 5).

Die unter 1 angegebenen Faktoren, die die Bestimmung der SACT beeinflussen, können möglicherweise - zumindest zum Teil - dadurch eliminiert werden, daß von der postextrasystolischen Pause nicht die präextrasystolische Zykluslänge, sondern die des ersten Sinuszyklus nach der postextrasystolischen Pause abgezogen wird (33).

Da die Bestimmung der SACT bei Patienten mit sinuatrialen Leitungsblock Typ II oder kurzer Zykluslänge nicht möglich ist (Punkt 6), wurde von Volkmann et al (113) die atriale Mehrfachstimulation vorgeschlagen. Mit Hilfe von mehreren aufeinanderfolgenden Vorhofstimuli mit einer Zykluslänge gering unterhalb der spontanen Periodendauer läßt sich in diesen Fällen eine vorzeitige Depolarisation des Sinusknotens erreichen.

Eine Bestimmung der SACT aus der postextrasystolischen Pause nach acht Vorhofstimuli, deren Frequenz um 10/min über der spontanen Sinusfrequenz liegt, wurde von Narula et al (74) vorgeschlagen. Methodisch ist dies einfacher als die Bestimmung der SACT nach Strauss et al (106), die mittels beider Methoden bestimmte SACT bei 18 Patienten zeigte einen Korrelationskoeffizienten von 0,97. Es zeigte sich jedoch eine Abhängigkeit der mit dieser Methode berechneten SACT von der gewählten Stimulationsfrequenz (33).

### III. Patientengut, Methodik, durchgeführte Untersuchungen.

#### 1. Patientengut

Untersucht wurden 10 Patienten, die in Tabelle 9 näher beschrieben sind.

Alle Patienten waren über die Art der Untersuchungen aufgeklärt und hatten ihr Einverständnis erteilt.

## 2. Methodik

Die Untersuchungen wurden im Herzkatheterlabor unter ständiger Überwachung von EKG und Blutdruck durchgeführt.

Die Stimulationskatheter wurden mittels Seldinger-Technik im rechten Herz platziert, ein tripolarer Katheter wurde zur Registrierung eines His-Bündel-EKG's (über Frequenzfilter der Firma Inform GmbH, München, 40-500 Hz) in typische Position gebracht, ein quadripolarer Katheter wurde im hohem rechten Vorhof platziert. Über die beiden distalen Elektroden wurde die Vorhofstimulation bzw. Registrierung des lokalen Erregungseintrittes (Detektion) durchgeführt, über die beiden proximalen Elektroden erfolgte eine intraatriale Ableitung (4x ungefiltert, 6x über Frequenzfilter wie bei Ableitung des HBE). Die Konstanz der Sondenlage wurde mittels Durchleuchtung gesichert.

Gleichzeitig wurden die Extremitätenableitungen I und III sowie die Brustwandableitung V<sub>1</sub> mit einem Siemens-6-Kanal-Düsen-schreiber, Typ Kardirex-Minograph 6 T, registriert, die Papiergeschwindigkeit betrug 100 mm/sec, die Genauigkeit des Papiertransportes war überprüft worden.

Die Stimulation im hohem rechten Vorhof wurde mit der doppelten diastolischen Reizschwellenstromstärke mit Rechteckimpulsen (Dauer 1 msec) durchgeführt, benutzt wurde ein orthorhythmischer Schrittmacher der Firma Savita Paris, Typ CSO, Modell G 2.

Bei der Messung der Intervalle im Oberflächen-EKG beziehungsweise His-Bündel-EKG wurden die Durchschnittswerte aus drei Herzaktionen benutzt, die Auswertung erfolgte wie andernorts ausführlicher beschrieben (110) nach den in der Literatur (95) angegebenen üblichen Kriterien.

Die Angabe der Refraktärzeiten von Vorhof und AV-Knoten sowie der Sinusknotenerholungszeit erfolgte ebenfalls nach den in der Literatur (95) angegebenen Kriterien, stimuliert wurde mit einer Grundfrequenz von 100/min.

Die sinuatriale Leitungszeit wurde nach (109) korrigiert angegeben, dabei wurde getrennt einmal die präextrasystolische Zykluslänge und einmal die Zykluslänge nach dem ersten postextrasystolischen Sinusschlag zur Berechnung benutzt.

Sämtliche Messungen wurden vor Medikamentenapplikation, nach i.v. Gabe von Chinidin und nach zusätzlicher Gabe von Isoptin i.v. durchgeführt.

Die statistischen Berechnungen erfolgten, soweit nicht anders angegeben, mit dem Wilcoxon-Paardifferenzen-Test, zweiseitig.

### 3. Medikamentenapplikation

Nach Beendigung der Messungen ohne Medikamente wurden 320 mg (3,8-5,4 mg/kg) Chinidin in durchschnittlich 4 Minuten i.v. injiziert. Meßbeginn durchschnittlich  $6,0 \pm 0,6$  Minuten, Meßende durchschnittlich  $13,6 \pm 2,6$  Minuten nach Chinidingabe. Nach Ende der Messungen unter Chinidin wurden 5 mg Verapamil (0,06-0,1 mg/kg) in 15-40 sec. zusätzlich injiziert. Beginn der Messungen unter der Kombination Chinidin/Verapamil durchschnittlich  $16,5 \pm 3,1$  min. nach Gabe von Chinidin und durchschnittlich  $2,6 \pm 0,5$  min nach Gabe von Verapamil. Die Messungen waren durchschnittlich  $24,3 \pm 3,1$  min. nach Chinidingabe und durchschnittlich  $10,5 \pm 2,2$  min. nach Verapamilgabe beendet.

### 4. Durchgeführte Untersuchungen

Folgende Untersuchungen wurden jeweils vor und nach Gabe von Chinidin sowie zusätzlicher Gabe von Verapamil durchgeführt:

- Hochfrequente Vorhofstimulation mit den Frequenzen 100/min (n=10), 120/min (n=7), 140/min (n=10), 160/min (n=8).
- Gepaarte Vorhofstimulation zur Bestimmung der Refraktärzeiten mit einer Grundfrequenz von 100/min. (Zunehmende Verkürzung des Kopplungsintervalles des vorzeitigen Stimulus um jeweils 5 msec).
- Gekoppelte Stimulation zur Bestimmung der sinuatrialen Leitungszeit (Verkürzung des Kopplungsintervalles des vorzeitigen Stimulus um jeweils 5% der Zykluslänge)

Gemessen wurde bei Sinusrhythmus und hochfrequenter Vorhofstimulation das PP-Intervall bei Sinusrhythmus als Ausdruck der Sinusknotenautomatie, das PA-Intervall (bzw. bei Vorhofstimulation das STA-Intervall) als Ausdruck der intraatrialen Erregungsleitungs-

zeit, das AH-Intervall als Ausdruck der Überleitungszeit im AV-Knoten, das HV-Intervall als Maß für die Leitungszeit im His-Purkinje-System, die QRS-Dauer als Maß für die Erregungsausbreitungsdauer im Ventrikelmuskel sowie die QTc- (bzw. QT-) Zeit als Maß der Dauer bis zum Ende der Repolarisation.

#### IV. Ergebnisse

Bei Verabreichung der Medikamente im Liegen traten bis auf vereinzelt Hitzegefühl nach Chinidingabe keine weiteren Nebenwirkungen auf. Ein symptomatischer Blutdruckabfall von mehr als 10-15 mmHg wurde nicht beobachtet.

##### 1. Bei Sinusrhythmus

Tabelle 10 zeigt die Einzelwerte sowie Mittelwerte und Standardabweichungen für das PP-Intervall, PA-Intervall, AH-Intervall, HV-Intervall, die QRS-Dauer und QTc-Zeit (frequenzkorrigierte QT-Zeit nach der Formel von Bazeth,  $QTc = QT/\sqrt{RR}$ ) bei 8 Patienten. Diese Werte konnten nicht mit Sicherheit bestimmt werden, bei Patient Nr.4 wegen AV-Block II<sup>0</sup> und Patient Nr.9 wegen gehäufte ventrikuläre Extrasystolie.

Die Sinuszykluslänge nahm nach Chinidingabe von im Mittel 932 ( $\pm 177$ ) msec signifikant ( $P < 0,05$ ) auf im Mittel 821 ( $\pm 145$ ) msec ab, zusätzliche Gabe von Verapamil verkürzte sie weiter (nicht signifikant) auf 794 ( $\pm 129$ ) msec.

Das PA-Intervall betrug bei Kontrolle 31 ( $\pm 8$ ) msec, nach Gabe von Chinidin 35 ( $\pm 13$ ) msec, nach zusätzlicher Gabe von Verapamil 35 ( $\pm 13$ ) msec. Signifikante Änderungen traten nicht auf.

Das AH-Intervall nahm unter Chinidin von im Mittel 87 ( $\pm 18$ ) msec signifikant (einseitig,  $P < 0,05$ ) auf 76 ( $\pm 18$ ) msec ab, zusätzliche Gabe von Verapamil führte wieder zu einer signifikanten ( $p < 0,05$ ) Zunahme auf 88 ( $\pm 25$ ) msec. Im Vergleich zu den Kontrollwerten vor Chinidingabe bestanden nach kombinierter Gabe von Chinidin und Verapamil keine signifikanten Veränderungen

mehr.

Bei dem Patienten mit vorbestehendem AV-Block II<sup>0</sup> kam es unter Chinidin vorübergehend zu einer 1:1-Überleitung mit AV-Block I<sup>0</sup>, nach zusätzlicher Gabe von Verapamil trat vorübergehend ein AV-Block III<sup>0</sup> auf.

Das HV-Intervall betrug bei Kontrolle 50 ( $\pm 10$ ) msec, nach Gabe von Chinidin 51 ( $\pm 9$ ) msec, nach zusätzlicher Gabe von Verapamil 49 ( $\pm 6$ ) msec, signifikante Veränderungen traten nicht auf.

Die QRS-Breite nahm unter Chinidin von 99 ( $\pm 25$ ) msec signifikant ( $P < 0,05$ ) auf 108 ( $\pm 30$ ) msec zu, unter zusätzlicher Gabe von Verapamil trat eine nicht signifikante Abnahme auf 104 ( $\pm 28$ ) msec auf, gegenüber den Werten vor Medikamentengabe war die QRS-Breite weiterhin signifikant ( $P < 0,05$ ) verlängert.

Die frequenzkorrigierte QT-Zeit, QTc, nahm nach Gabe von Chinidin von im Mittel 391 ( $\pm 32$ ) msec signifikant ( $P < 0,01$ ) auf 469 ( $\pm 37$ ) msec zu, nach zusätzlicher Gabe von Verapamil trat eine nicht signifikante Verkürzung auf 459 ( $\pm 38$ ) msec ein, im Vergleich zur Gabe vor Chinidin und Verapamil war QTc weiterhin signifikant ( $P < 0,01$ ) verlängert (Abb. 6).

## 2. Hochfrequente Vorhofstimulation

### a) Stimulationsfrequenz 100/min

Tabelle 11 zeigt Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen für STA-Intervall, AH-Intervall, HV-Intervall, QRS-Dauer und QT-Zeit bei 8 Patienten. Nicht mit Sicherheit konnten diese Werte wiederum bestimmt werden bei den Patienten Nr.4 und 9 (siehe oben).

Das STA-Intervall vom Beginn des Vorhofstimulus bis zur Erregung des basalen Vorhofes wurde durch Chinidin von im Mittel 66 ( $\pm 23$ ) msec signifikant ( $P < 0,05$ ) auf 78 ( $\pm 24$ ) msec verlängert. Zusätzliche Gabe von Verapamil führte zu keinen signifikanten Änderungen, das im Mittel 77 ( $\pm 22$ ) msec betragende STA-Intervall war im Vergleich zum STA-Intervall vor Medikamentengabe weiterhin signi-

fikant ( $P < 0,05$ ) verlängert.

Das AH-Intervall wurde durch Chinidin von im Mittel 120 ( $\pm 20$ ) msec signifikant ( $P < 0,05$ ) auf 94 ( $\pm 36$ ) msec verkürzt, zusätzliche Gabe von Verapamil verlängerte es wieder signifikant ( $P < 0,01$ ) auf 112 ( $\pm 37$ ) msec. Gegenüber den Kontrollwerten bestand nach kombinierter Gabe von Chinidin mit Verapamil kein signifikanter Unterschied mehr.

Das HV-Intervall betrug im Mittel bei Kontrolle 47 ( $\pm 11$ ) msec, nach Gabe von Chinidin 52 ( $\pm 10$ ) msec, nach zusätzlicher Gabe von Verapamil 52 ( $\pm 7$ ) msec, signifikante Änderungen traten nicht auf.

Die QRS-Breite nahm nach Gabe von Chinidin von im Mittel 97 ( $\pm 30$ ) msec signifikant ( $P < 0,05$ ) auf 104 ( $\pm 28$ ) msec zu, nach Gabe von Verapamil trat eine geringfügige nicht signifikante Verringerung der QRS-Breite auf, die QRS-Breite nach kombinierter Gabe von Chinidin und Verapamil war mit 101 ( $\pm 28$ ) msec im Vergleich zur QRS-Breite vor Medikamentengabe nicht mehr signifikant verändert.

Die QT-Zeit nahm nach Chinidin von im Mittel 343 ( $\pm 20$ ) msec signifikant ( $P < 0,01$ ) auf 403 ( $\pm 27$ ) msec zu, nach zusätzlicher Gabe von Verapamil verkürzte sie sich wieder signifikant ( $P < 0,05$ ) auf 391 ( $\pm 32$ ) msec, war jedoch weiterhin signifikant ( $P < 0,01$ ) gegenüber den Kontrollwerten verlängert (Abb. 7).

#### b) Stimulationsfrequenz 120/min

Auswertbar bei dieser Stimulationsfrequenz waren die Daten von 5 Patienten, Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen zeigt Tabelle 12.

In Anbetracht der kleinen Patientenzahl wurde auf statistische Berechnungen verzichtet, die Tendenz der Veränderungen unter Chinidin bzw. zusätzlicher Gabe von Verapamil war ähnlich wie bei Stimulation mit den Frequenzen 100 bzw. 140/min.

c) Stimulationsfrequenz 140/min

Tabelle 13 zeigt wiederum Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen der 8 auswertbaren Patienten.

Das STA-Intervall nahm unter Chinidin von im Mittel 64 ( $\pm 24$ ) msec signifikant ( $P < 0,05$ ) auf 80 ( $\pm 27$ ) msec zu, zusätzliche Gabe von Verapamil bewirkte keine weiteren signifikanten Veränderungen. Das STA-Intervall nach Gabe von Verapamil war mit 75 ( $\pm 25$ ) msec gegenüber den Kontrollwerten jedoch nicht mehr signifikant verlängert.

Das AH-Intervall nahm unter Chinidin von im Mittel 156 ( $\pm 37$ ) msec auf 141 ( $\pm 52$ ) msec nicht signifikant ab. Zusätzliche Gabe von Verapamil bewirkte bei 3 Patienten wieder eine Zunahme des AH-Intervalles, 5 Patienten entwickelten einen AV-Block II<sup>0</sup> Typ Wenckebach. Somit führte Verapamil zu einer Verlängerung des AH-Intervalles bei allen Patienten im Vergleich zu den Werten unter Chinidin ( $p < 0,01$ ). Im Vergleich zu den Kontrollwerten vor Medikamentengabe nahm das AH-Intervall bei 7 Patienten zu, bei einem Patienten ab. Dies entspricht einer signifikanten ( $P < 0,05$ ) Zunahme des AH-Intervalles.

Für das HV-Intervall, die QRS-Breite und die QT-Dauer können Mittelwerte nur mehr für die Kontrollmessungen und nach Gabe von Chinidin angegeben werden; unter Verapamil lag die Kammerfrequenz bei 5 Patienten wegen des durch Verapamil bedingten AV-Blockes vom Typ Wenckebach unter 140/min.

Chinidin bewirkte keine signifikanten Veränderungen am HV-Intervall.

Die QRS-Breite nahm von 92 ( $\pm 27$ ) msec unter Chinidin signifikant ( $p < 0,05$ ) auf 98 ( $\pm 28$ ) msec zu.

Die QT-Zeit nahm von 305 ( $\pm 20$ ) msec unter Chinidin signifikant ( $p < 0,01$ ) auf 338 ( $\pm 31$ ) msec zu (Abb. 8).

### 3. Sinuatriale Leitungszeit

Die Berechnung der sogenannten korrigierten sinuatrialen Leitungszeit mittels gekoppelter Stimulation war bei 6 Patienten möglich.

Bei Patient Nr. 4 bestand vor Medikamentengabe ein sogenanntes chaotisches Muster der postextrasystolischen Pausen, nach Gabe von Chinidin errechnete sich für die SACT bei normalem Verhalten der postextrasystolischen Pausen ein Wert von 127 msec, nach zusätzlicher Gabe von Verapamil bestand wieder ein chaotisches Muster der postextrasystolischen Pausen.

Bei den Patienten Nr. 6 und 7 wurden bei vorbestehender Sinusbradykardie die postextrasystolischen Pausen vorzeitig durch Vorhofstimulation unterbrochen (das verwendete Stimulationsgerät stimuliert bei gekoppelter Stimulation automatisch nach einer Dauer der postextrasystolischen Pause von über 1300 msec).

Bei Patient Nr. 9 war wiederum wegen gehäufter ventrikulärer Extrasystolen keine Berechnung der SACT möglich.

Tabelle 14a zeigt die gefundenen Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen der übrigen 6 Patienten.

Nach Gabe von Chinidin verkürzte sich die SACT von im Mittel 115 ( $\pm 18$ ) msec signifikant ( $P < 0,01$ ) auf 88 ( $\pm 21$ ) msec. Zusätzliche Gabe von Verapamil führte bei einem Patienten (Nr. 1) zu einem chaotischen Muster der postextrasystolischen Pausen, bei den übrigen 5 Patienten zeigten sich keine signifikanten Änderungen, die SACT betrug 92 ( $\pm 34$ ) msec, und war bei jedem der 5 Patienten kürzer als bei der Kontrollmessung (Abb. 9).

Benutzt man zur Berechnung der SACT die Zykluslänge des ersten Sinuszyklus nach der postextrasystolischen Pause, so berechnet sich in den meisten Fällen ein geringerer Wert für die SACT (Tab. 14b). Die Veränderung der auf diese Weise berechneten SACT durch Gabe von Chinidin bzw. zusätzliche Verapamilgabe bleibt unverändert.

#### 4. Sinusknotenerholungszeit

Die frequenzkorrigierte Sinusknotenerholungszeit (CSNRT) nach Vorhofstimulation mit einer Frequenz von 100/min konnte bei 7 Patienten bestimmt werden. Bei Patient Nr. 7 war nach hochfrequenter Vorhofstimulation vor Medikamentenapplikation die Zykluslänge nach dem ersten postextrasystolischen Sinusschlag länger als die postextrasystolische Pause, so daß auf eine Berechnung der CSNRT verzichtet wurde. Bei Patient Nr. 9 wurden die postextrasystolischen Pausen vorzeitig durch ventrikuläre Extrasystolen beendet.

Tabelle 15 zeigt Einzelwerte, Durchschnitt und Standardabweichungen der einzelnen Patienten, bei denen die CSNRT berechnet werden konnte.

Nach Gabe von Chinidin wurde die CSNRT von im Mittel 292 ( $\pm 72$ ) msec signifikant ( $P < 0,05$ ) auf 215 ( $\pm 110$ ) msec verkürzt. Zusätzliche Gabe von Verapamil bewirkte keine weiteren signifikanten Veränderungen, die CSNRT war mit 187 ( $\pm 91$ ) msec gegenüber den Kontrollwerten weiterhin signifikant ( $P < 0,05$ ) verkürzt (Abb. 9).

#### 5. Refraktärzeiten

Mittels gepaarter Stimulation (Grundfrequenz 100/min) wurden die Refraktärperioden von Vorhof und AV-Knoten bestimmt.

##### a) Vorhof

Die effektive Refraktärperiode des Vorhofes konnte bei 7 Patienten mit ausreichender Genauigkeit bestimmt werden. Tabelle 16 zeigt für diese Patienten die Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen.

Nach Gabe von Chinidin verlängerte sich die ERP von im Mittel 236 ( $\pm 28$ ) msec signifikant ( $P < 0,05$ ) auf 281 ( $\pm 32$ ) msec, zusätzliche Gabe von Verapamil bewirkte keine weiteren signifikanten Änderungen, die ERP war mit 276 ( $\pm 37$ ) msec gegenüber den Kontrollwerten weiterhin signifikant ( $P < 0,05$ ) verlängert.

Die funktionelle Refraktärperiode des Vorhofes konnte bei 8 Patienten mit ausreichender Genauigkeit bestimmt werden,

Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen zeigt Tabelle 16.

Die FRP wurde durch Gabe von Chinidin von im Mittel 286 ( $\pm 22$ ) msec signifikant ( $P < 0,01$ ) auf 310 ( $\pm 15$ ) msec verlängert, Verapamil bewirkte keine weiteren signifikanten Veränderungen, die FRP war mit 308 ( $\pm 19$ ) msec gegenüber den Kontrollwerten weiterhin signifikant ( $P < 0,05$ ) verlängert (Abb. 9).

#### b) AV-Knoten

Die effektive Refraktärperiode konnte bei 6 Patienten bestimmt werden, Tabelle 17 zeigt Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen.

Bei Kontrollmessung betrug die ERP 318 ( $\pm 46$ ) msec, Chinidin führte zu unterschiedlichen, nicht signifikanten Veränderungen. Bei 3 Patienten konnte für die ERP unter Chinidin nur ein oberer Maximalwert angegeben werden, da die FRP des Vorhofes vor der ERP des AV-Knotens erreicht wurde. Zusätzliche Gabe von Verapamil führte ebenfalls zu unterschiedlichen nicht signifikanten Veränderungen, die ERP unter kombinierter Gabe von Chinidin und Verapamil betrug 328 ( $\pm 62$ ) msec.

Die funktionelle Refraktärperiode konnte bei 7 Patienten bestimmt werden (Tab. 17). Die FRP betrug bei Kontrolle betrug 401 ( $\pm 30$ ) msec, unter Chinidin traten keine signifikanten Veränderungen auf. Die unter Chinidin bei 399 ( $\pm 15$ ) msec liegende FRP wurde durch zusätzliche Gabe von Verapamil signifikant ( $P < 0,05$ ) auf 442 ( $\pm 34$ ) msec verlängert (Abb. 9).

### V. Zusammenfassung der Literatur über Chinidin

#### 1. Wirkung von Chinidin auf das Aktionspotential

Chinidin verursacht an Zellen von Meerschweinchenmyokard eine deutliche Abnahme der Aktionspotentialhöhe und der Anstiegssteilheit in Phase 0. Diese wird durch eine Hemmung des für den schnellen Na-Einstromes verantwortlichen Systems bewirkt und nur manchmal begleitet von einer Veränderung des Ruhemembran-

potentiales in Richtung auf den Nullwert. Die Aktionspotentialdauer wird verlängert (52). Die Abnahme der maximalen Anstiegssteilheit in Phase 0 und die Abnahme der Amplitude des Aktionspotentiales ist eine frequenzabhängiger Effekt. Dieser tritt auch ohne Einwirkung von Chinidin bei Frequenzen ab 2 Stimuli/sec auf. Unter Einwirkung von Chinidin nimmt die maximale Anstiegssteilheit der Phase 0 bereits bei deutlich geringeren Frequenzen ab, bei sehr niedrigen Stimulationsfrequenzen von 0,1/sec wird die Anstiegssteilheit in Phase 0 durch Chinidin dagegen nicht beeinflusst.

Das gleiche gilt für die Zunahme der diastolischen Reizschwellenstärke durch Chinidin. Als Erklärung dafür wird angenommen, daß die Reaktivierung des Systems für den schnellen Na-Einstrom relativ langsam geschieht und durch Chinidin deutlich verzögert wird (53). Während die Leitungsgeschwindigkeit und die maximale Anstiegssteilheit in Phase 0 der Depolarisation durch Chinidin frequenzabhängig vermindert wird, nimmt die Dauer der Repolarisation des Aktionspotentials unter Chinidin frequenzunabhängig zu, was durch Abnahme der Membranleitfähigkeit für K-Ionen durch Chinidin erklärt wird (119).

Im His-Purkinje-System ist die Verlängerung der Aktionspotentialdauer bei Fasern mit vorher kurzer Aktionspotentialdauer ausgeprägter als bei Fasern mit vorher langer Aktionspotentialdauer, so daß eine Angleichung der Aktionspotentialdauer erreicht wird (45).

Die frequenzunabhängige Verzögerung der Repolarisation des Aktionspotentials und der Erholung des Systems für den schnellen Na-Einstrom zusammen mit der frequenzabhängigen Senkung der maximalen Anstiegssteilheit des Aktionspotentials in Phase 0 führen zu einer Verlängerung der absoluten Refraktärperiode des Aktionspotentiales durch Chinidin (119).

Nach neueren Untersuchungen allerdings beeinflusst Chinidin - im Gegensatz zu anderen Antiarrhythmika der Klasse I wie zum Beispiel Lidocain - die Erholungszeit des schnellen Na-Kanales nicht, sondern übt seinen antiarrhythmischen Effekt durch die Verlangsamung des schnellen Na-Einstromes in Phase 0 und Verminderung der Membranerregbarkeit während noch inkompletter Repolarisation aus (21).

An Zellen des Sinusknotens vom isolierten Kaninchenherzen führt

Chinidin zu einer deutlichen Zunahme der Repolarisationszeit des Aktionspotentials, die Geschwindigkeit der systolischen Depolarisation wird nur leicht vermindert, die Frequenz der spontanen diastolischen Depolarisation zum Schwellenpotential wird vermindert (119).

Das Schwellenpotential wird durch Chinidin auf weniger negative Werte verschoben, die Erregbarkeit vermindert, die Leitungsgeschwindigkeit nimmt mit zunehmender Chinidinkonzentration ab (45).

Auf partiell depolarisierte Zellen mit "slow response"-Aktionspotentialen, die durch den Ca-Antagonisten Verapamil beeinflussbar sind, hat Procainamid, das elektrophysiologisch ähnlich wie Chinidin wirkt, keinen Effekt (45).

Eine Verlängerung der absoluten Refraktärperiode im Aktionspotential des Kaninchenvorhofes, die als die Zeit bis zur frühesten Stimulierbarkeit eines vorzeitigen lokalen Aktionspotentials definiert ist, konnte von Vaughan Williams (112) bei therapeutischer Chinidinkonzentration und einer Grundstimulationsfrequenz die zehn Prozent über der Eigenfrequenz lag im Gegensatz zu Vest et al (119) nicht gefunden werden. Eine Verlängerung der effektiven Refraktärperiode - definiert als frühestes Zeitintervall, nach dem ein fortgeleitetes Aktionspotential hervorgerufen werden kann - wird von Vaughan Williams jedoch beschrieben (112). Da Vaughan Williams den Haupteffekt der antiarrhythmischen Wirksamkeit von Chinidin in der Verlangsamung der Phase 0 sieht, wurde Chinidin, da es zusätzlich die Aktionspotential-Dauer verlängert, der Klasse I a der Antiarrhythmika zugeteilt (111).

## 2. Einfluß von Chinidin auf das autonome Nervensystem und dessen Wirkung auf den Sinusknoten

Chinidin blockiert im Hundeversuch die über Alpha-Rezeptoren vermittelte Venenkonstriktion. In geringerem Maße vermindert es auch experimentell mittels KCl bewirkte Venenkonstriktion, die unabhängig von Alpha-Rezeptoren ist. Chinidin führt damit über zwei verschiedene Mechanismen zu einer Venodilatation (77).

Am arteriellen Schenkel führt Chinidin hauptsächlich durch Alpha-Rezeptoren-Blockade und zu geringerem Teil über eine direkte

Wirkung ebenfalls zu eine Vasodilatation (93).

Diese Wirkung auf das Gefäßsystem läßt eine Gegenregulation des autonomen Nervensystems vermuten.

Chinidin (1,8-2,2 gr/die) kann bei Patienten mit hypersensitivem Carotissinus den Effekt eines Carotissinusdruckversuches fast völlig beseitigen (75).

Eine partielle Blockade des maximalen Vaguseffektes (elektrische Stimulation des isolierten Nervus Vagus) auf die Sinusfrequenz wird im Tierversuch bei Chinidinplasmakonzentrationen von durchschnittlich 5 mg/ltr erreicht, eine komplette Blockade bei Plasmakonzentrationen von durchschnittlich 7,4 mg/ltr (40).

Neben dem vagolytischen Effekt besteht noch ein - im Tierversuch ausgeprägter - indirekt sympatomimetischer Effekt von Chinidin. Bei Hunden führt perorale Gabe von 200 mg Dihydrochinidinguconat zu einem Frequenzanstieg von 70/min auf 135/min. Dieser kann durch vorherige Gabe von Propranolol (2,5 mg/kg) auf durchschnittlich 90/min begrenzt werden. Das heißt, daß nur ein geringer Teil des Frequenzanstieges (20/min) auf den vagolytischen Effekt von Chinidin zurückzuführen ist, während der größere Teil (45/min) einem sympatikomimetischen Effekt entspricht (26).

Roberts et al (84) untersuchten die Wirkung von Chinidin (5-10 mg/kg i.v. in zwei Minuten) an Hunden mit chirurgisch induziertem Herzblock vor und nach Modifizierung des autonomen Nervensystems. Chinidin alleine bewirkt eine Zunahme der Frequenz im Vorhof und Ventrikel. Vorherige Gabe von Atropin beeinflusst die Frequenzsteigerung durch Chinidin im Ventrikel nicht, auch die Vorhoffrequenz nimmt unter Chinidin weiterhin zu.

Bei vorheriger Gabe von Atropin, Hexamethonium (einem Ganglienblocker) und Reserpin führt Chinidin dagegen zu einem Frequenzabfall im Vorhof und Ventrikel. Dagegen hatte eine Adrenalektomie keinen Einfluß auf den Chinidin-induzierten Frequenzanstieg. Daraus wird geschlossen, daß Chinidin eine Aktivierung der adrenergen Aktivität über die Wirkung auf das sympathische Nervensystem bewirkt. Ohne diesen Effekt führt Chinidin bei vorbestehender Vagolyse zu einer Verminderung der atrialen und ventrikulären Frequenz.

James et al (51) untersuchten den Effekt von Chinidin in drei verschiedenen Konzentrationen (1,0, 10,0 und 100 µg/ml) bei Perfusion der Sinusknotenarterie, wodurch relevante systemische Wirkungen mit reflektorischen Effekten des autonomen Nervensystems ausgeschlossen werden konnten.

Die niedrigste Konzentration hatte keinen Effekt auf die Sinusfrequenz, die mittlere bewirkte einen Anstieg, die höchste Konzentration eine Senkung der Sinusfrequenz.

Der Effekt einer Vagusstimulation wird durch die oben genannten Dosierungen mit steigender Dosis antagonisiert, bei der höchsten Dosis zum Teil völlig aufgehoben. Ebenso wird die Wirkung einer Stellatumstimulation und einer Norepinephrin-Gabe mit steigender Konzentration von Chinidin zunehmend blockiert, jedoch nicht völlig aufgehoben.

Aufgrund des unterschiedlichen zeitlichen Verlaufes der direkten Chinidinaktion und der Blockade einer Vagus-/Stellatum-Stimulation muß angenommen werden, daß diese auf verschiedenen Ebenen stattfinden.

Da die antiadrenerge Blockade bei Stellatumstimulation ebenso wie bei Norepinephringabe erfolgt, ist eine Wirkung auf Rezeptorebene anzunehmen.

Die vagolytische - atropinartige - Wirkung von Chinidin beruht auf einer kompetitiven Blockade der Muskarinrezeptoren des Herzens. Diese tritt bereits bei Konzentrationen auf, die noch zu keinem direkten Membraneffekt von Chinidin führen (70).

Somit läßt sich zusammenfassend feststellen:

Chinidin hat als Antiarrhythmikum der Klasse Ia durch seine Membranwirkung einen direkt frequenzsenkenden Effekt auf den Sinusknoten, der unter steigender Chinidinkonzentration zunimmt. Darüber hinaus bewirkt es auf Rezeptorebene eine Blockade der Vagusaktion, wodurch in therapeutischen Dosen der direkte Membraneffekt überspielt wird.

Zusätzlich bewirkt Chinidin im Tierversuch eine Aktivierung des adrenergen Nervensystems, möglicherweise reflektorisch vermittelt über eine Blockade der Alpha-Rezeptoren des Gefäßsystems. Auf der Rezeptorebene des Herzens bewirkt Chinidin eine antiadrenerge Blockade, diese wird jedoch überspielt durch die Aktivierung des

adrenergen Nervensystemes.

In therapeutischen Dosen bewirkt Chinidin deshalb eine Steigerung der Sinusfrequenz.

### 3. Einfluß von Chinidin auf die intrakardialen Leitungs- und Refraktärzeiten.

#### a) Im Tierversuch

Mit chronisch implantierten intrakardialen Elektroden in der Nähe des Sinusknotens, am His-Bündel-Stamm und am rechten Ast des His-Bündels wurde bei intakten und bei kardial denervierten Hunden die Wirkung einer Chinidininfusion (10 mg/kg in 30 Minuten) untersucht (114).

Die Herzfrequenz stieg bei intakten Hunden an, bei den denervierten wurde sie nicht beeinflusst.

Die Leitungszeit vom sinusknotennahen Gebiet zum His-Bündel-Stamm bei Vorhofstimulation nahm bei intakten Hunden nicht signifikant um durchschnittlich 5 msec ab, bei denervierten Hunden nahm sie um durchschnittlich 2 msec nicht signifikant zu.

Die Reizleitungsgeschwindigkeit im His-Purkinje-System nahm bei intakten und denervierten Hunden signifikant ab, ebenso nahm bei beiden Gruppen die intraventrikuläre Erregungsausbreitungszeit signifikant zu.

Die ERP des Vorhofes nahm bei intakten wie denervierten Hunden unter Chinidin signifikant zu, die ERP des Ventrikels nahm nur bei denervierten Hunden signifikant zu.

An isolierten Kaninchenherzen konnten Watanabe et al (115) den Effekt von Chinidin auf die atrioventrikuläre Überleitung mit Mikroelektroden genauer lokalisieren. Die Verlängerung der AV-Überleitung bei diesen denervierten Herzen war bedingt durch eine Verlängerung der intraatrialen Leitungszeit und der Leitungszeit im His-Purkinje-System. Die Überleitungszeit im AV-Knoten blieb bei diesen denervierten Herzen von Chinidin unbeeinflusst.

Im Tierexperiment verlängert also Chinidin die intraatriale Leitungszeit und die Leitungszeit im His-Purkinje-System, während sich die Leitungszeiten im AV-Knoten beim denervierten Herzen nicht signifikant ändern, bei intakter Innervation verkürzen.

Eine signifikante Korrelation zwischen der Zunahme der Herzfrequenz, der P-Wellendauer, der QRS-Dauer sowie der QT-Dauer und der Höhe der Chinidin-Plasma-Konzentration (im therapeutischen Bereich) konnte unter Chinidininfusion bei Hunden bei kontinuierlicher EKG-Aufzeichnung gefunden werden. Das PQ-Intervall veränderte sich nicht signifikant, die Herzfrequenz nahm bei Plamakonzentrationen ab 5-7 mg/ltr wieder signifikant ab (22).

#### b) Beim Menschen

Perorales Chinidin führt beim Menschen in therapeutischen Dosen unter steady-state Bedingungen zu einer Verlängerung der QRS-Dauer und der QTc-Zeit, die Zunahme der QRS-Dauer korreliert höher signifikant mit den Plasmaspiegeln von Chinidin als die Zunahme der QTc-Zeit (39).

Bei einmaliger peroraler Gabe von Chinidin korreliert die Zunahme der QTc-Zeit stärker mit der Anstiegssteilheit des Plasmaspiegels als mit dem jeweiligen aktuellen Chinidinplasmaspiegel (27).

Die Tabellen 3-6 geben einen Überblick über die bisher am Menschen durchgeführten elektrophysiologischen Untersuchungen der Wirkungen von Chinidin mit intrakardialen Ableitungen.

Danach bewirkt Chinidin einen Anstieg der Herzfrequenz am innervierten Herzen, während die Sinusfrequenz - als Ausdruck des direkten Chinidineffektes auf den Sinusknoten - beim denervierten transplantierten Herzen abnimmt. Am innerviertem Herzen nimmt die Überleitungszeit im AV-Knoten - bei hochfrequenter Vorhofstimulation zum Teil signifikant - ab, während sie bei denervierten Herzen - als Ausdruck des direkten Chinidineffektes auf den AV-Knoten - signifikant zunimmt.

Eine signifikante Zunahme der ERP des Vorhofes unter Chinidin findet sich unabhängig von der kardialen Innervation.

#### IV. Zusammenfassung der Literatur über Verapamil.

Verapamil, ein Papaverin-Derivat, wurde 1962 von Haas und Härtfelder als Coronardilatator eingeführt und als beta-blockierende Substanz eingestuft (89).

Untersuchungen von Fleckenstein et al (29) sowie Nayler et al

(76) zeigten jedoch, daß der Wirkmechanismus von Verapamil nicht durch eine betaadrenerge Blockade am Herzen zu erklären ist, sondern vorwiegend durch Interaktion mit dem Ca-Stoffwechsel. Verapamil wurde Ca-Antagonist klassifiziert (29). Melville et al (68) wiesen auf die Wirksamkeit der Substanz bei experimentell erzeugten Arrhythmien hin, Verapamil wurde der neuen Klasse IV der Antiarrhythmika zugeordnet.

#### 1. Wirkung von Verapamil auf das normale Aktionspotential

Kohlhardt et al (60) zeigten, daß der von Beeler et al (6) beschriebene langsame Ca-Kanal, der für die Plateauphase im Aktionspotential von Vorhof und Ventrikel mit verantwortlich ist und die Depolarisation in den Zellen des Sinusknotens und AV-Knotens bewirkt, durch Verapamil selektiv gehemmt werden kann. Am embryonalen Hühnerherzen ist während einer bestimmten Entwicklungsstufe nur der sogenannte langsame Na/Ca-Kanal für die Depolarisation des Aktionspotentials verantwortlich, er wird bei diesen jedoch fast ausschließlich von Na-Ionen passiert. Dieser Na-Einstrom kann durch Verapamil blockiert werden. Daraus wird geschlossen, daß Verapamil nicht selektiv den Ca-Einstrom am Herzen blockiert, sondern seine Wirkung am Aktionspotential durch Hemmung des langsamen Na/Ca-Kanales ausübt (101). Dieser Kanal ist - je nach Tierspezies - z. T. nur für Calcium, z. T. für Natrium und Calcium passierbar.

Verapamil verändert die Aktionspotentialamplitude sowie die Anstiegssteilheit in der Phase 0 des Aktionspotentials von gesunden Vorhof- und Ventrikelmyokardfasern, sowie His-Purkinje-Fasern nicht, die Plateauphase des Aktionspotentials wird in His-Purkinje-Fasern manchmal verkürzt (101, 102, 88, 123, 48, 16).

Am Aktionspotential des isolierten Sinusknotens von Kaninchen bewirkt Verapamil eine Abnahme der Steilheit der spontanen diastolischen Depolarisation in Phase 4, Abnahme der Aktionspotentialamplitude und der Anstiegssteilheit in Phase 0, das Ruhemembranpotential wird nicht signifikant beeinflusst. Die Sinusfrequenz nimmt signifikant ab (122, 57, 16).

Im oberen und mittleren Teil des AV-Knotens bewirkt Verapamil

eine Reduktion der Aktionspotentialamplitude, im unteren Teil des AV-Knotens tritt dieser Effekt nicht auf (123, 122).

Ein ähnlicher antiarrhythmischer Wirkmechanismus auf das Aktionspotential wie bei den bis dahin bekannten Antiarrhythmika (Klasse I = Verminderung der Anstiegssteilheit des Aktionspotentials ohne Veränderung des Ruhemembranpotentials, Klasse II = Sympatikolyse, Klasse III = Verlängerung der Aktionspotentialdauer) konnte von Singh et al (102) nicht gefunden werden, so daß sie Verapamil einer neuen Klasse IV der Antiarrhythmika zuordneten, deren Wirkung auf Blockade des langsamen Ca/Na-Kanals beruht.

## 2. Wirkung von Verapamil auf pathologisch veränderte Aktionspotentiale und experimentell erzeugte Arrhythmien.

In His-Purkinje-Fasern entstehen bei Intoxikation mit Strophantin nach dem Aktionspotential Potentiale mit niedriger Amplitude (low amplitude potentials, LAP) (88), die auch als Nachpotentiale (after potentials) bezeichnet werden (23). Diese werden von einem langsamen Ca-Einstrom getragen, Verapamil kann ihr Auftreten verhindern bzw. ihre Amplitude verkleinern (88, 23).

Das Auftreten von Nachpotentialen wird wahrscheinlich durch eine Ca-Überladung der Zellen verursacht, die z. B. bei Strophantintoxikation, Ischaemie, Verminderung der extrazellulären K-Konzentration oder Aconitinintoxikation auftritt. Nachpotentiale werden für das Auftreten von ventrikulären Extrasystolen und Kammerflimmern verantwortlich gemacht (23). Diese Hypothese würde die Befunde vieler Untersucher erklären, daß Verapamil im Tierexperiment das Auftreten von Kammerflimmern und ventrikulären sowie supraventrikulären Tachykardien bei Coronarligatur und Exposition mit Strophantin, Chloroform und Adrenalin, Aconitin, Hydrocarbon und Epinephrin, sowie Acetylcholin verhindern kann (68, 102, 92, 56, 85, 36, 58).

An partiell depolarisierten Meerschweinchenventrikeln kann durch einmaligen Stromstoß eine regelmäßige Automatie erzeugt werden, die vom langsamen Ca-Kanal getragen wird. Diese wird unterdrückt durch Verapamil (50). Bei partiell depolarisierten Meerschwein-

chenventrikelzellen kann die Erregbarkeit über den langsamen Ca-Kanal ebenfalls wieder hergestellt werden durch Zusatz von Katecholaminen, Methylxanthin oder cAMP. Während Propranolol nur die durch die Katecholamine wiedergewonnene Erregbarkeit unterdrückt, wird von Verapamil auch die durch Methylxanthin oder cAMP wieder gewonnene Erregbarkeit unterdrückt (101). Durch Hyperpolarisation des Aktionspotentials von Hundepurkinjefasern mit niedrigem extrazellulärem Kalium läßt sich eine regelmäßige spontane diastolische Depolarisation in Phase 4 des Aktionspotentials erreichen, die Anstiegssteilheit und damit die Frequenz dieser spontanen diastolischen Depolarisation wird durch Verapamil vermindert (88).

Untersuchungen am menschlichen Vorhofgewebe zeigten, daß das Aktionspotential von gesundem Vorhofgewebe vom schnellen Na-Kanal getragen wird, Verapamil bewirkt hier lediglich eine Abnahme der Dauer des Aktionspotentialplateaus. Das Aktionspotential von dilatierten Vorhöfen wird vom langsamen Na/Ca-Kanal getragen und wird von Verapamil unterdrückt (48).

### 3. Einfluß von Verapamil auf das autonome Nervensystem und dessen Wirkung auf den Sinusknoten.

Über seinen direkten Membraneffekt bewirkt Verapamil eine Verminderung der Sinusfrequenz, wie sich bei anaesthesierten Hunden (sowohl bei intaktem als auch bei ausgeschaltetem autonomen Nervensystem) mittels isolierter Perfusion der Sinusknotenarterie (wodurch eine systemische Kreislaufwirkung ausgeschlossen werden kann) nachweisen läßt (32, 124).

In niedrigeren Dosen, die über den Membraneffekt die Sinusfrequenz noch nicht beeinflussen, vermindert Verapamil den Effekt einer Vagusstimulation und hebt den frequenzsenkenden Effekt von Acetylcholin auf (32). Dies geschieht möglicherweise durch eine kompetitive Hemmung der Muscarinrezeptoren (55).

Beim intakt innervierten Hund führt systemische (i.v.) Gabe von Verapamil zu einem Frequenzanstieg, der auf eine Aktivierung des sympathischen Nervensystemes und Verminderung der Vagusaktivität

durch den von Verapamil verursachtem Blutdruckabfall zurückzuführen ist. Verminderung des Blutdruckabfalles mittels Ballonpumpe vermindert den Frequenzanstieg nach i.v.-Gabe von Verapamil, vorherige Beta-Blocker-Gabe verhindert den Frequenzanstieg durch Verapamil völlig (2, 69).

#### 4. Einfluß von Verapamil auf die intrakardialen Leitungs-/Refraktärzeiten.

##### a) Im Tierversuch

Eine Übersicht der am Tiermodell gefundenen Ergebnisse zeigt Tabelle 7.

Die Sinusfrequenz wird am denervierten Herzen durch den direkten Membraneffekt vermindert. Am intakt autonom innervierten Herzen ist die Wirkung von Verapamil dosisabhängig. Bei einer Dosis von 250 µg/kg fanden Millard et al (69) einen signifikanten Frequenzanstieg. Angus et al (2) fanden bei Dosen von 25-200 µg/kg einen zunehmenden Frequenzanstieg, bei höheren Dosen nimmt der Frequenzanstieg wieder ab. Bei noch deutlich höheren Dosen (bis 1000 µg/kg) konnten Mangiardi et al (66) einen signifikanten Frequenzabfall feststellen.

Die frequenzkorrigierte Sinusknotenerholungszeit, CSNRT, wird von Verapamil - auch bei hohen Dosen - beim intakt innerviertem Herzen nicht signifikant beeinflusst (66), während sie am isoliertem Kaninchenherzen signifikant und dosisabhängig verlängert wird (57).

Das AH-Intervall, die FRP und die ERP des AV-Knotens sowie die Wenckebach-Zykluslänge werden unabhängig von der autonomen Innervation in allen Versuchsbedingungen durch Verapamil signifikant verlängert, während Verapamil keinen Einfluß auf die intra-atriale Leitungszeit (16), das STA-Intervall, die ERP des Vorhofes, die Leitungszeit im His-Purkinje-System (HV-Intervall) die intraventrikuläre Erregungsausbreitungszeit (QRS-Dauer) und die Repolarisationszeit (QT-Dauer) hat (66).

b) Elektrophysiologische Untersuchungen über den Effekt von Verapamil beim Menschen.

Eine Übersicht der Untersuchungsergebnisse mittels His-Bündel-EKG zeigt Tabelle 8.

Beim Menschen wird die Sinusfrequenz nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen durch Verapamil unterschiedlich beeinflusst, es wurde sowohl ein signifikanter Anstieg als auch ein Abfall gefunden. Die unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse erklären sich am ehesten aus dem unterschiedlichen Ausgangstonus des autonomen Nervensystemes.

Nach medikamentöser Blockade von Vagus und Sympathikus steht die direkte depressive Membranwirkung im Vordergrund (20). Dagegen führt bei normaler autonomer Innervation der blutdrucksenkende Effekt von Verapamil zu einer Aktivierung sympathischen Nervensystemes, die den direkten Membraneffekt modifiziert (57).

Breithardt et al (18) konnten zeigen, daß Verapamil bei 17 Patienten mit normaler Sinusknotenfunktion zu einem signifikanten Frequenzanstieg sowie bei 6 untersuchten Patienten zu einer signifikanten Abnahme der sinuatrialen Leitungszeit (SACT) führte, während sich die Sinusknotenerholungszeit (SNRT) nicht signifikant änderte. Bei 15 Patienten mit abnormer Sinusknotenfunktion kam es dagegen zu einem signifikanten Frequenzabfall und bei 12 untersuchten Patienten zu einer signifikanten Zunahme der SNRT, während sich die SACT bei 5 untersuchten Patienten uneinheitlich verhielt. Dies wird durch verminderte Empfindlichkeit des Sinusknotens auf Änderungen des vegetativen Tonus bei Patienten mit Sinusknotendysfunktion erklärt (20).

Das PA- und HV-Intervall sowie die QRS-Dauer werden durch Verapamil nicht signifikant verändert.

Dagegen zeigte sich bei allen Untersuchungen eine - meist signifikante - Zunahme des AH-Intervalles, eine signifikante Abnahme der benötigten Stimulationsfrequenz zum Erreichen einer Wenckebach-Periodik und eine signifikante Zunahme der ERP, FRP und RRP des AV-Knotens. Dies wird darauf zurückgeführt, daß der AV-Knoten weniger durch den Barorezeptorenreflex beeinflusst wird (96), wodurch der direkte Membraneffekt von Verapamil unmaskiert zur Wirkung kommt.

## VII. Diskussion der eigenen Ergebnisse

### 1. Applikation der Medikamente

Die intravenöse Gabe von Chinidin entspricht nicht klinischer Routine, es liegen darüber nur wenige Untersuchungen vor. Hirschfeld et al (41) fanden bei Kurzinfusion von Chinidingluconat (4,4-9,1 mg/kg in 22 min) bei 20 Patienten (davon 13 mit Herzinsuffizienz) einen signifikanten Abfall des systolischen Blutdruckes um im Mittel 19 mmHg, bei 2 Patienten bei deutlichem Blutdruckabfall ernste Nebenwirkungen in Form von Schwindel, Schweißausbruch und Erbrechen. Bei 6 Patienten mit WPW-Syndrom führte intraatriale Gabe von Chinidingluconat (4 mg/kg in 5 Minuten) bei 5 Patienten zu einem symptomatischen Blutdruckabfall sowie Schwitzen und Unruhe (118). Bei 5 Patienten, die 8-20 Monate nach Herztransplantation keine Zeichen der Herzinsuffizienz zeigten, führte Infusion von Chinidingluconat (10 mg/kg in 20 Minuten) zwar zu einem signifikanten Abfall des mittleren Aortendruckes um im Mittel 10 mmHg, jedoch zu keinen ernsthaften Nebenwirkungen (67). Bei 10 gesunden Probanden führte die deutlich niedriger dosierte Kurzzeitinfusion von 300 mg Chinidingluconat (3,8-5,8 mg/kg in 15 Minuten) zu keinem signifikanten Blutdruckabfall, es traten keine ernsthaften Nebenwirkungen auf, echokardiographisch zeigte sich kein negativ inotroper Effekt. Trotz der vergleichsweise niedrigen Dosierung von Chinidin ließ sich 30 Minuten nach Infusionsende noch ein signifikanter elektrophysiologischer Effekt von Chinidin, gemessen an der QTc-Dauer nachweisen (80).

Bei unseren Untersuchungen traten bei ähnlich niedrigen Dosen bei nicht herzinsuffizienten Patienten keine ernsthaften Nebenwirkungen auf. Der elektrophysiologische Effekt von Chinidin war bei der gewählten Dosierung bis zum Ende der Untersuchungen nachweisbar, wie sich am Verhalten der QT-Dauer nachweisen läßt, die durch Gabe von Verapamil nicht verändert wird (7).

Die intravenöse Gabe von Verapamil entspricht klinischer Routine, als ernsthafte Nebenwirkungen sind in der Literatur Einzelfälle von Sinusarrest, insbesondere bei vorbestehender Medikation mit

$\beta$ -Blockern beschrieben (13), außerdem eine klinisch relevante negativ inotrope Wirkung bei Patienten mit vorbestehender schwerer Herzinsuffizienz (65). Roy et al (90) stellten nach i.v. Gabe von 10 mg Verapamil in 30 sec den maximalen elektrophysiologischen Effekt nach 2 - 3 Minuten fest. Der Effekt blieb 15-20 Minuten nach i.v. Injektion erhalten. Krikler (62) gibt einen Beginn des Effektes im His-Bündel-EKG bei i.v. Gabe von Verapamil nach 1 - 2 Minuten an, der maximale Effekt wird nach 10 Minuten beobachtet und hält mindestens 15 Minuten nach i.v. Gabe an.

Bei unseren Patienten traten nach zusätzlicher Gabe von Verapamil keine Nebenwirkungen auf.

## 2. Einfluß von Chinidin und anschließender Gabe von Verapamil auf die Einzelstrukturen des Herzens.

### a) Einfluß auf die Sinusknotenautomatie

Einen signifikanten Anstieg der Sinusfrequenz durch Chinidin wie bei unseren Untersuchungen fanden auch Josephson et al (54), ebenso zeigten bei Wellens et al (118) 5 von 6 Patienten einen Anstieg der Sinusfrequenz. Einen nicht signifikanten Anstieg der Sinusfrequenz unter Chinidin fanden Hirschfeld et al (41). Bei herztransplantierten Patienten zeigte der noch autonom innervierte Sinusknoten des Empfängervorhofes einen signifikanten Frequenzanstieg, während die Sinusfrequenz des denervierten Spenderherzens signifikant abnahm (67).

Diese Untersuchungen wie auch oben zitierte tierexperimentelle Studien lassen den Schluß zu, daß Chinidin durch seinen direkten Membraneffekt zu einer Frequenzabnahme führt, dieser Membraneffekt wird jedoch am normal innervierten Herzen durch Einflüsse des autonomen Nervensystemes überspielt. Da im Gegensatz zu Versuchen an Hunden beim Menschen der frequenzsteigernde Effekt von Chinidin durch vorherige Gabe von Propanolol nicht wesentlich vermindert wird, dürfte beim Menschen hauptsächlich die vagolytische Wirkung von Chinidin für den Frequenzanstieg verantwortlich sein.

Ebenso dürfte die bei uns gefundene signifikante Verkürzung der sinuatrialen Leitungszeit und der korrigierten Sinusknoten-

erholungszeit auf diesen Mechanismus zurückzuführen sein.

Bemerkenswert ist, daß bei einem Patienten mit vorbestehendem sogenannten sinuatrialen Block Typ III (also einem chaotischen Muster der postextrasystolischen Zykluslängen) nach Chinidingabe die Berechnung der - jetzt im Sinne eines SA-Blockes Typ I verlängerten - sinuatrialen Leitungszeit ermöglicht wurde. Andere Untersuchungen zur Beeinflussung der SACT und der CSNRT beim intakt innervierten Herzen liegen unseres Wissens nicht vor. Beim autonom denervierten Herzen hat Chinidin auf die SNRT keinen einheitlichen Einfluß.

## Verapamil

Durch zusätzliche Gabe von Verapamil trat bei unseren Patienten eine weitere leichte Frequenzzunahme auf. In der Literatur sind bei alleiniger i. v. Gabe von Isoptin sowohl eine Frequenzzunahme (57, 96, 78, 49) als auch eine Frequenzabnahme (90, 62) beschrieben.

Die SACT veränderte sich bei unseren Untersuchungen nicht signifikant bei 5 Patienten, bei einem Patienten trat ein sogenannter sinuatrialer Block Typ III auf. Der Patient mit sinuatrialem Block Typ I unter Chinidin entwickelte unter Verapamil ebenfalls wieder einen sinuatrialen Block Typ III. In der Literatur wird eine Verlängerung der SACT bei alleiniger Gabe von Verapamil beschrieben (18, 96), das Auftreten eines SA-Blockes Typ III wurde bereits bei einem Patienten mit vorbestehender Sinusknotendysfunktion beschrieben.

Die CSNRT veränderte sich bei unseren Untersuchungen unter zusätzlicher Gabe von Verapamil nicht signifikant, in der Literatur wird nach alleiniger Gabe von Verapamil eine nicht signifikante Zunahme der CSNRT angegeben (96, 49, 100).

## b) Beeinflussung des Vorhofmyokards

### Chinidin

Untersuchungen über die Beeinflussung des PA-Intervalls als Maß der Leitungszeit vom Sinusknoten über die intraatrialen Bahnen zu den tieferen Abschnitten des rechten Vorhofs liegen bisher nicht

vor. Während Chinidin bei Sinusrhythmus das PA-Intervall nicht signifikant veränderte, wurde die intraatriale Leitungszeit bei Vorhofstimulation (STA-Intervall) mit geänderten intraatrialen Erregungsablauf durch Chinidin signifikant verlängert. Bei unserer Untersuchung war schon vor Gabe von Chinidin das STA-Intervall deutlich länger als das PA-Intervall. Dieser Befund ist in der His-Bündel-Elektrographie bekannt (95). Möglicherweise beeinflusst Chinidin die normale Erregungsausbreitung im Vorhof vom Sinusknoten über die internodalen Bahnen nicht, wirkt aber bei artifizieller Vorhoferregung mit geänderter intraatrialer Erregungsausbreitung leitungsverzögernd. Inwieweit die elektromechanische Latenz - die Zeit vom Beginn des Stimulationsimpulses bis zum Beginn der P-Welle im EKG - die beim STA-Intervall ebenfalls eine Rolle spielt, durch Chinidin beeinflusst wird, ist nicht genau bekannt, Wellens et al (118) berichten eine Zunahme der elektromechanischen Latenz unter Chinidin - allerdings nur bei sehr vorzeitiger Stimulation.

Die bei uns gefundene signifikante Zunahme der effektiven und funktionellen Refraktärperiode des Vorhofs wird sowohl durch direkte Membraneffekte von Chinidin als auch hier gleichsinnig wirkende anticholinerge Effekte hervorgerufen. Eine Refraktärzeitverlängerung wurde sowohl bei intaktem innervierten (54) als auch transplantierten autonom denervierten Herzen (67) gefunden.

#### Verapamil

Signifikante Änderungen des PA-Intervalles werden durch alleinige Gabe von Verapamil nicht beschrieben (90, 100), ebenso wenig signifikante Änderungen des STA-Intervalles (78, 49, 90). Diese Intervalle wurden auch bei uns durch zusätzliche Gabe von Verapamil nicht signifikant beeinflusst. Die ERP und FRP des Vorhofes wurden bei unseren Untersuchungen durch zusätzliche Gabe von Verapamil nicht signifikant verändert.

### c) Beeinflussung des AV-Knotens

#### Chinidin

Das AH-Intervall als Maß für die Überleitungszeit im AV-Knoten nahm bei unseren Untersuchungen nach Gabe von Chinidin bei Sinusrhythmus und Vorhofstimulation mit 100/min signifikant ab. Eine Abnahme des AH-Intervalles unter Chinidin beschreiben auch Josephson et al (54), signifikant allerdings nur bei Vorhofstimulation mit Zykluslängen von 500 und 450 msec. Bei Patienten mit zumeist vorbestehenden AV-Überleitungsstörungen konnten Hirschfeld et al (41) bei Sinusrhythmus keinen einheitlichen Effekt von Chinidin auf das AH-Intervall feststellen. Bei transplantierten - nicht autonom innervierten Herzen - nahm dagegen das AH-Intervall bei Vorhofstimulation signifikant zu. Eine beschleunigte Überleitung im AV-Knoten ist wahrscheinlich auf die anticholinerge Wirkung von Chinidin, evtl. auch auf adrenerge Gegenregulationsmechanismen zurückzuführen, während der direkte Membraneffekt von Chinidin am AV-Knoten eine Verlangsamung der Überleitung bewirkt (54, 67).

Die effektive Refraktärperiode (ERP) des AV-Knotens nahm bei Josephson et al (54) durch Chinidin bei 10 Patienten ab, eine exakte Angabe der ERP unter Chinidin war jedoch nur bei drei Patienten möglich, da bei den anderen Patienten unter Chinidin die funktionelle Refraktärperiode (FRP) des Vorhofes länger als die ERP des AV-Knotens war. Wellens et al (118) berichten bei 6 Patienten mit WPW-Syndrom sowohl eine Zunahme als auch eine Abnahme der ERP des AV-Knotens. Ebenso zeigte sich bei unseren Untersuchungen bei 6 Patienten ein uneinheitliches Verhalten der ERP des AV-Knotens, eine exakte Angabe unter Chinidin war bei 3 Patienten möglich.

Die FRP des AV-Knotens wurde ebenso wie bei Untersuchungen von Josephson et al (54) und Mason et al (67) auch bei uns durch Chinidin uneinheitlich verändert.

## Verapamil

Alleinige Gabe von Verapamil führt sowohl bei Sinusrhythmus als auch bei Vorhofstimulation zu einer - zumeist signifikanten - Zunahme des AH-Intervalles (Tab. 8). Dies ist Ausdruck des direkten Ca-antagonistischen Membraneffektes an den vom langsamen Ca-Kanal abhängigen Fasern des oberen und mittleren AV-Knotens (123, 122). Ebenso wurde bei unseren Untersuchungen nach vorheriger Gabe von Chinidin durch Verapamil die Überleitungszeit im AV-Knoten bei Sinusrhythmus und Vorhofstimulation signifikant verlängert und der Überleitungsbeschleunigende Effekt von Chinidin wieder aufgehoben.

Bei bisher durchgeführten Untersuchungen mit alleiniger Gabe von Verapamil zeigte sich eine signifikante Zunahme der ERP und FRP des AV-Knotens (Tab. 8). Nach vorheriger Gabe von Chinidin führt Verapamil bei unseren Untersuchungen ebenso zu einer signifikanten Zunahme der FRP des AV-Knotens, während die ERP uneinheitlich beeinflusst wurde. Die Abnahme der ERP des AV-Knotens bei einigen Patienten ist möglicherweise darauf zurückzuführen, daß eine langsamere Überleitung der Erregung im oberen Teil des AV-Knotens zu einem späteren Eintreffen der Erregung im unteren Teil des AV-Knotens führt, der dann seine Fähigkeit, eine Erregung weiterzuleiten, wieder erreicht hat.

### d) Beeinflussung der His-Purkinje-Leitung

#### Chinidin

Während Josephson et al (54) und Swerdlow et al (107) bei Sinusrhythmus sowie Josephson et al (54) und Mason et al (67) bei Vorhofstimulation unter Chinidin eine signifikante Zunahme des AH-Intervalles fanden, zeigte sich bei Hirschfeld et al (41) bei Sinusrhythmus eine - allerdings nicht signifikante - Abnahme des HV-Intervalles durch Chinidin.

Bei unseren Untersuchungen zeigten sich bei Sinusrhythmus und Vorhofstimulation keine signifikanten Veränderungen des HV-Intervalles durch Chinidin.

## Verapamil

Wie aus Untersuchungen bei alleiniger Gabe von Verapamil zu erwarten (Tab. 8), zeigte sich auch bei unseren Untersuchungen keine signifikanter Einfluß von Verapamil auf das HV-Intervall.

### e) Beeinflussung der intraventrikuläre Erregungsausbreitung

#### Chinidin

Die QRS-Breite als Ausdruck der intraventrikulären Erregungsausbreitungsdauer nahm bei unseren Untersuchungen bei Sinusrythmus und Vorhofstimulation nach Chinidingabe signifikant zu, dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren überein (54, 41, 107). Lediglich Ochs et al (79) fanden keine signifikante Verlängerung der QRS-Dauer bei i.v. Gabe von Chinidin, allerdings bei vorbestehender Medikation mit Propranolol.

#### Verapamil

Alleinige Gabe von Verapamil führt zu keiner signifikanten Änderung der QRS-Breite (49), bei zusätzlicher Gabe nach Chinidin zeigten sich auch bei unseren Untersuchungen keine signifikanten Änderungen durch Verapamil.

### f) Beeinflussung der Repolarisation

#### Chinidin

Wie bei anderen Untersuchern (54,107) nahm auch bei unseren Untersuchungen die - bei Sinusrhythmus frequenzkorrigierte - QT-Zeit unter Chinidin signifikant zu.

#### Verapamil

Verapamil führt bei alleiniger Gabe zu keinen signifikanten Änderungen der QT-Zeit (7). Bei Sinusrhythmus zeigte sich bei unseren Untersuchungen nach zusätzlicher Gabe von Verapamil keine signifikanten Veränderungen der QTc-Zeit, während die QT-Zeit bei

Stimulation mit 100/min geringfügig, jedoch statistisch signifikant abnahm. Dies ist jedoch möglicherweise nicht Ausdruck der Wirkung von Verapamil, sondern noch als Chinidin-Wirkung anzusehen.

Da die Zunahme der QTc-Zeit stärker mit der Anstiegssteilheit der Plasmachinidinkonzentration als mit der aktuellen Plasmachinidinkonzentration korreliert (27), ist mit einer geringfügigen Abnahme der QT-Zeit bei dem von uns gewählten Applikationsschema im weiteren Verlauf auch bei noch wirksamer Plasmachinidinkonzentration zu rechnen.

### 3. Effekt der kombinierten Gabe von Chinidin mit Verapamil bei Vorhofflimmern- und flattern.

Elektrophysiologisch liegen bei Vorhofflimmern in der Regel reentry-Mechanismen zugrunde (1, 116). Durch Verlängerung der funktionellen und effektiven Refraktärperiode sowie Zunahme der intraatrialen Leitungszeit (54) kann Chinidin eine Verlangsamung der Flutterwelle und eine Regularisierung bewirken. Auf eine Zunahme der intraatrialen myokardialen Leitung weist ebenfalls das durch Chinidin verlängerte STA-Intervall hin, das allerdings eine komplexe Größe darstellt. Eine Verlangsamung der Flutterwelle im Vorhof bewirkt eine Abnahme der sogenannten concealed conduction im AV-Knoten und führt zu einer Zunahme der Kammerfrequenz (71). Chinidin kann so durch Abnahme der Vorhofflatterfrequenz und seine anticholinerg bedingte Beschleunigung der AV-Knoten-Leitung zu einer unerwünschten Zunahme der Kammerfrequenz, gelegentlich zu einer 1:1-Überleitung führen.

Bei unseren Untersuchungen - allerdings bei Patienten mit Sinusrhythmus - konnte Verapamil den AV-Überleitungs-verkürzenden Effekt von Chinidin neutralisieren. Klinisch kann Verapamil i.v. (11) und bei peroraler Gabe (108) die Kammerfrequenz bei Vorhofflimmern und -flattern senken.

Unklar ist, wie die klinisch-empirisch gefundene höhere Regularisierungsrate von Vorhofflimmern bei kombinierter Gabe von Chinidin mit Verapamil als bei alleiniger Chinidingabe elektrophysiologisch gedeutet werden kann, da im Gegensatz zu Chinidin

Verapamil bei elektrophysiologischen Untersuchungen bei Patienten mit Sinusrhythmus keinen Effekt auf die Vorhofelektrophysiologie hatte (100, 19, 83). Tierexperimentell steigerte jedoch die Kombination von Chinidin mit Verapamil die Flimmerschwelle im Vorhof signifikant gegenüber alleiniger Chinidingabe (35). Hinweise für einen Einfluß von Verapamil auf die Vorhofelektrophysiologie beim Menschen fanden Francetti et al (30): Bei Messungen der effektiven und funktionellen Refraktärperiode konnten sie im hohen rechten Vorhof größere Messwerte als im mittleren und weiter niedrigere Werte im tiefen rechten Vorhof nachweisen. Patienten mit intermittierendem Vorhofflimmern hatten ein anderes Verteilungsmuster. Verapamil beeinflusste dieses Verteilungsmuster bei gesunden und kranken Patienten unterschiedlich.

Bei Patienten mit erkrankten dilatierten Vorhöfen liegen im Vorhof andere elektrophysiologische Verhältnisse vor als bei gesunden Patienten mit Sinusrhythmus. Bei diesen dilatierten Vorhöfen wird das Aktionspotential vom langsamen Na/Ca-Kanal getragen und kann durch Verapamil unterdrückt werden (48). Durch ihre langsame Leitung können slow-response-Aktionspotentiale Kreiserregungen unterhalten. Durch Beeinflussung dieser langsamen Aktionspotentiale könnte Verapamil Vorhofflimmern therapeutisch beeinflussen.

Eine weitere Möglichkeit für die Entstehung von Vorhofflimmern ist sogenannte getriggerte Automatie. Sie tritt bei Nachpotentialen als besondere Form einer fokalen Erregung auf, diese kann ebenfalls durch Verapamil beeinflusst werden, während Chinidin und ähnliche Substanzen getriggerte Automatie nicht unterdrücken (88).

Alleinige Gabe von Verapamil kann, allerdings nur selten, Vorhofflimmern und -flattern regularisieren (62).

Es kann diskutiert werden, daß beim Vorhofflimmern und -flattern pathogenetisch zugrunde liegende Kreiserregung durch Chinidin beeinflusst wird, von Ca-Strom abhängige slow-response-Aktionspotentiale bzw. getriggerte Nachpotentialen durch Verapamil.

Inwieweit pharmakogenetische Veränderungen durch die kombinierte Gabe eintreten, ist unbekannt.

Unsere Untersuchungen lassen den Schluß zu, daß zur Regularisierung von Vorhofflimmern und -flattern die Kombination von Chinidin mit Verapamil vom elektrophysiologischen Standpunkt aus sinnvoll ist, die üblicherweise vor einem Regularisierungsversuch mit Chinidin geforderte Digitalisierung zur Verhinderung einer 1:1-Überleitung bei Vorhofflattern erübrigt sich möglicherweise bei gleichzeitiger Gabe von Verapamil.

Ein synergistischer Effekt beider Substanzen zeigt sich klinisch-empirisch bezüglich der erwünschten Regularisierung bei Vorhofflimmern, dieser Effekt ist möglicherweise durch die beim erkrankten Vorhofmyokard geänderten elektrophysiologischen Verhältnisse erklärbar.

Verapamil antagonisiert - zumindest bei Sinusrhythmus und hochfrequenter Vorhofstimulation - die bei der Regularisierung von Vorhofflimmern und -flattern unerwünschte Überleitungsbeschleunigung von Chinidin am AV-Knoten, bei den von uns gewählten Dosierungen wird bei hochfrequenter Vorhofstimulation der überleitungsbeschleunigende Effekt von Chinidin am AV-Knoten von Verapamil sogar mehr als aufgehoben.

Durch kombinierte Gabe beider Substanzen läßt sich mit einer niedrigeren Dosis von Chinidin die Rate von Nebenwirkungen vermindern und eine höhere Erfolgsrate bei der Regularisierung erreichen als durch alleinige Gabe von höher dosiertem Chinidin.

Unerwünschte synergistische Effekte bezüglich der blutdrucksenkenden Wirkung beider Substanzen, die bei i. v. - Applikation zum Tragen kommen könnten, dürften bei peroraler Gabe keine relevante Rolle spielen.

Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv zur Frage der optimalen Dosierung von Chinidin beziehungsweise Verapamil bei kombinierter peroraler Gabe beider Substanzen liegen derzeit noch nicht vor, systematische Untersuchungen dazu wären wünschenswert.

## VIII. Zusammenfassung

Um die Wirkung von Chinidin und anschließender Gabe von Verapamil auf die intrakardialen Reizleitungszeiten und Refraktärverhältnisse festzustellen, wurden zehn Patienten mittels His-Bündel-Elektrographie und hochfrequenter Vorhofstimulation untersucht.

Die Untersuchung erfolgte im Liegen vor Gabe von Medikamenten, nach i.v.-Gabe von 320 mg Chinidin sowie nach zusätzlicher i.v.-Gabe von Verapamil. Ernsthafte Nebenwirkungen traten nicht auf.

Die Sinusfrequenz nahm unter Chinidin signifikant ( $p < 0.05$ ) um 14% zu, Verapamil führte zu einer weiteren nicht signifikanten Zunahme um 3%.

Die korrigierte sinuatriale Leitungszeit (SACT) nahm unter Chinidin signifikant ( $p < 0.05$ ) um 23% ab, Verapamil führte zu einer nicht signifikanten Zunahme um 3%.

Die korrigierte Sinusknotenerholungszeit (CSNRT) bei Stimulation mit 100/min nahm unter Chinidin um 27% signifikant ( $p < 0.05$ ) ab, Verapamil führte zu einer weiteren nicht signifikanten Abnahme um 13%.

Die effektive Refraktärperiode (ERP) des Vorhofes nahm unter Chinidin signifikant ( $p < 0.05$ ) um 19% zu, Verapamil führte zu einer nicht signifikanten Abnahme um 2%.

Die funktionelle Refraktärperiode (FRP) des Vorhofes nahm unter Chinidin signifikant ( $p < 0.01$ ) um 8% zu, Verapamil führte zu einer nicht signifikanten Abnahme um 1%.

Die AV-Knoten-Überleitungszeit (AH-Intervall) bei Sinusrhythmus nahm unter Chinidin signifikant ( $p < 0.05$ ) um 13% ab, Verapamil führte wieder zu einer signifikanten ( $p < 0.05$ ) Zunahme um 17%.

Das AH-Intervall bei Vorhofstimulation mit 100/min nahm unter Chinidin signifikant ( $p < 0.05$ ) um 21% ab, Verapamil führte wieder zu einer signifikanten ( $p < 0.01$ ) Zunahme um 19%.

Die effektive Refraktärperiode (ERP) des AV-Knotens nahm unter Chinidin nicht signifikant um 5% ab, Verapamil führte zu einer nicht signifikanten Zunahme um 9%.

Die funktionelle Refraktärperiode (FRP) des AV-Knotens nahm unter Chinidin nicht signifikant um 1% ab, Verapamil führte zu einer signifikanten ( $p < 0.05$ ) Zunahme um 11%.

Die intraventrikuläre Erregungsleitungszeit vom His-Bündel-Stamm bis zur Erregung des Kammermyokards (HV-Intervall) wurde bei Sinusrhythmus durch Chinidin nicht signifikant um 2% verlängert, Verapamil bewirkte eine nicht signifikante Verkürzung um 5%. Bei Vorhofstimulation mit 100/min traten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen des HV-Intervalles auf.

Die intraventrikuläre Ausbreitungszeit (QRS-Dauer) wurde durch Chinidin bei Sinusrhythmus signifikant ( $p < 0.05$ ) um 9% verlängert, unter Verapamil nahm sie nicht signifikant um 3% ab.

Die Dauer der Kammerrepolarisation, gemessen am QTc-Intervall, nahm bei Sinusrhythmus unter Chinidin signifikant ( $p < 0.01$ ) um 20% zu, Verapamil bewirkte eine nicht signifikante Abnahme um 2%. Bei Vorhofstimulation mit 100/min nahm das QT-Intervall unter Chinidin signifikant ( $p < 0.01$ ) um 18% zu, unter Verapamil verkürzte es sich wieder signifikant ( $p < 0.05$ ) um 3% (Tab. 18).

Aufgrund dieser Ergebnisse kann davon ausgegangen werden, daß die Kombination von Chinidin mit Verapamil, die sich durch eine höhere Regularisierungsrate von Vorhofflimmern zu Sinusrhythmus als die alleinige Gabe von Chinidin auszeichnet, vom elektrophysiologischen Standpunkt aus sinnvoll ist.

Der bei Chinidin-Gabe unerwünschte Effekt der Überleitungsbeschleunigung am AV-Knoten wird von Verapamil antagonisiert, so daß auf die bisher geforderte Digitalisierung vor Therapie mit Chinidin möglicherweise verzichtet werden kann.

Ergebnisse anderer Untersucher haben gezeigt, daß Verapamil zusätzlich die beim erkrankten Vorhof veränderten elektrophysiologischen Verhältnisse günstig beeinflussen kann.

## IX. Abbildungen und Tabellen

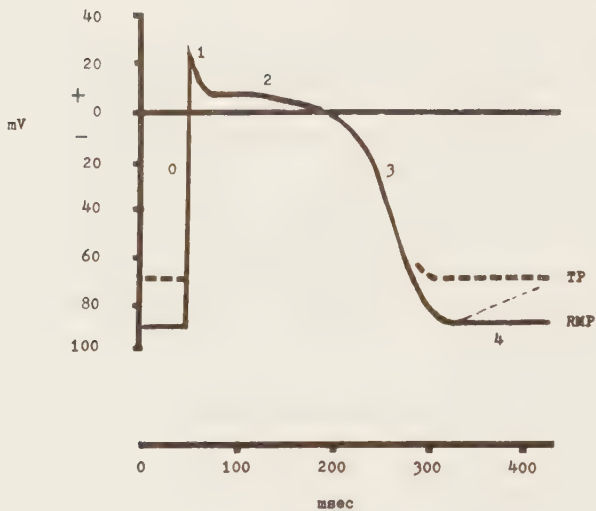


ABBILDUNG 1:

Schematische Abbildung eines Aktionspotentials im Arbeitsmyokard. TP = Schwellenpotential, RMP = Ruhemembranpotential, Erklärung der Phasen 0-4 im Text. Aus: Rosen, M.R. et al (87)



ABBILDUNG 2:

Originalregistrierung eines Membran-Aktionspotentials vom Sinusknoten. Aus: Hoffman, B.F. et al (44)

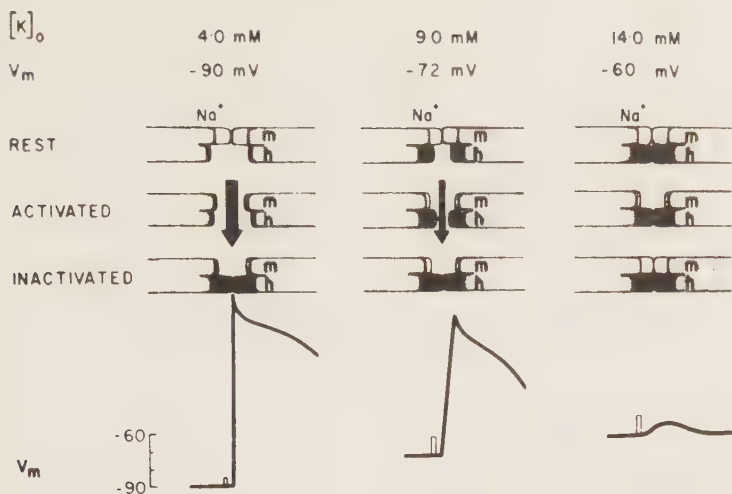


ABBILDUNG 3:

Modell des schnellen Na/K-Kanales von Hodgkin-Huxley.

Ruhe-Zustand, Aktivierung und Inaktivierung bei verschiedenen Membranpotentialen. Jeder Na-Kanal besitzt drei "m-Tore" (vereinfacht dargestellt) und ein "h-Tor". Das h-Tor ist im Ruhe-Zustand geöffnet, bei einem Membranpotential von -90 mV völlig, bei -72 mV zur Hälfte, bei -60 mV ist es geschlossen (der Na-Kanal nicht mehr aktivierbar). Nach der Aktivierung des Na/K-Kanales verschließt sich das h-Tor und führt zur Inaktivierung.

Das m-Tor ist im Ruhe-Zustand geschlossen, beim Erreichen des Schwellenpotentials öffnet es sich schnell.

Das vorbestehende Membranpotential bestimmt über den Funktionszustand des h-Tores die maximale Öffnung des Kanals und damit die Anstiegssteilheit in Phase 0.

$V_m$  = Membranpotential,  $(K)_o$  = extrazelluläre Kaliumkonzentration in mMol.

Aus: Bigger, J.T.Jr. et al, Seite 637 (14)

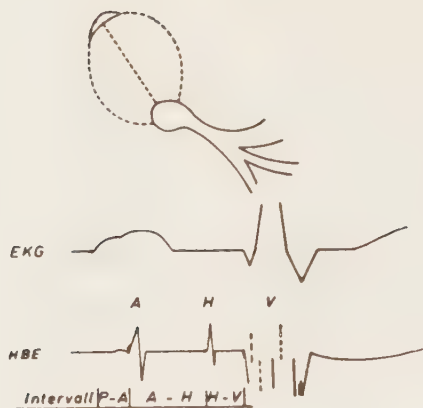


ABBILDUNG 4:

Schema des His-Bündel-Elektrogrammes (HBE) im Vergleich zum simultan registrierten Oberflächen-EKG und zum Erregungsablauf in den einzelnen Teilen des Reizleitungssystems.

Aus: Seipel, L. (95)

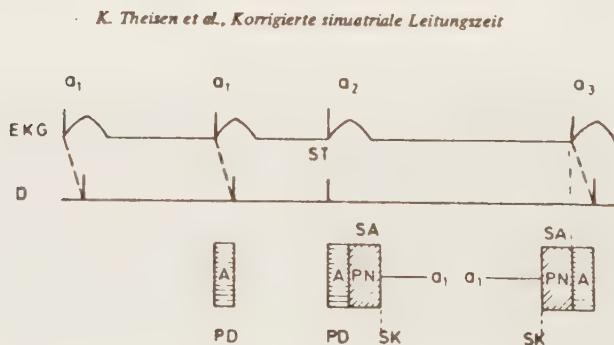


ABBILDUNG 5:

Schematisches Beispiel zur Berechnung der korrigierten sinuatrialen Leitungszeit.

Aus: Theisen, K. et al (109)

# SINUSRHYTHMUS

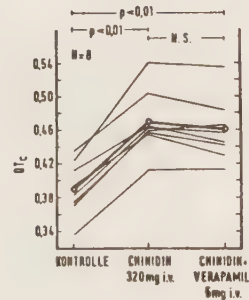
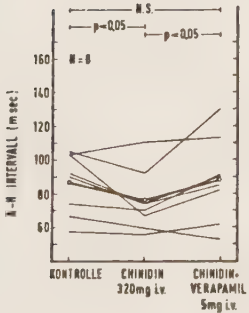
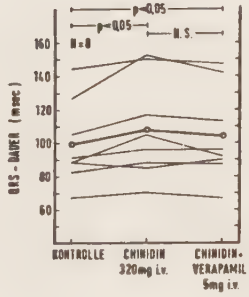
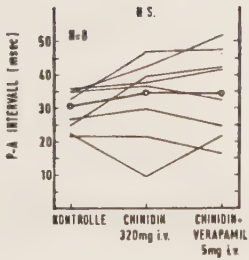
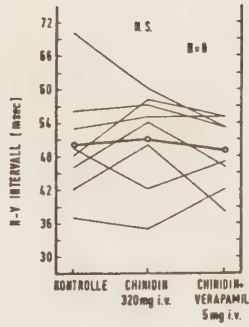
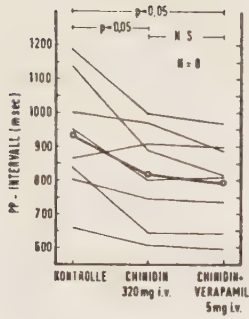


ABBILDUNG 6:

Einzelwerte und Mittelwerte der Patienten bei Sinusrhythmus.

N = Patientenzahl, N.S. = nicht signifikant. Weitere Erklärungen im Text.

# VORHOFSTIMULATION 100/min

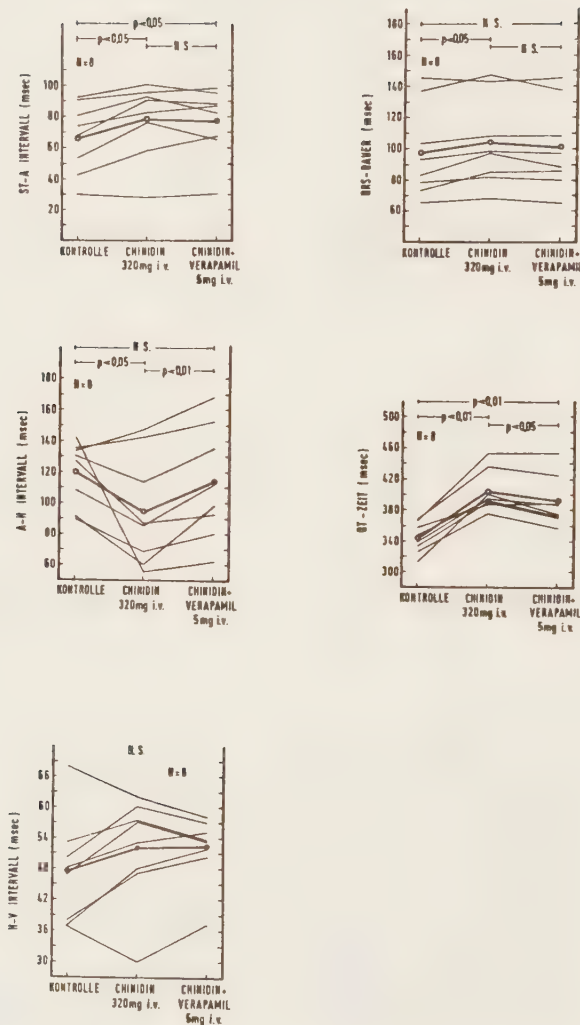


ABBILDUNG 7:

Einzelwerte und Mittelwerte der Patienten bei Vorhofstimulation mit 100/min. N = Patientenzahl, N.S. = nicht signifikant, weitere Erklärungen im Text.

# VORHOFSTIMULATION 140/min

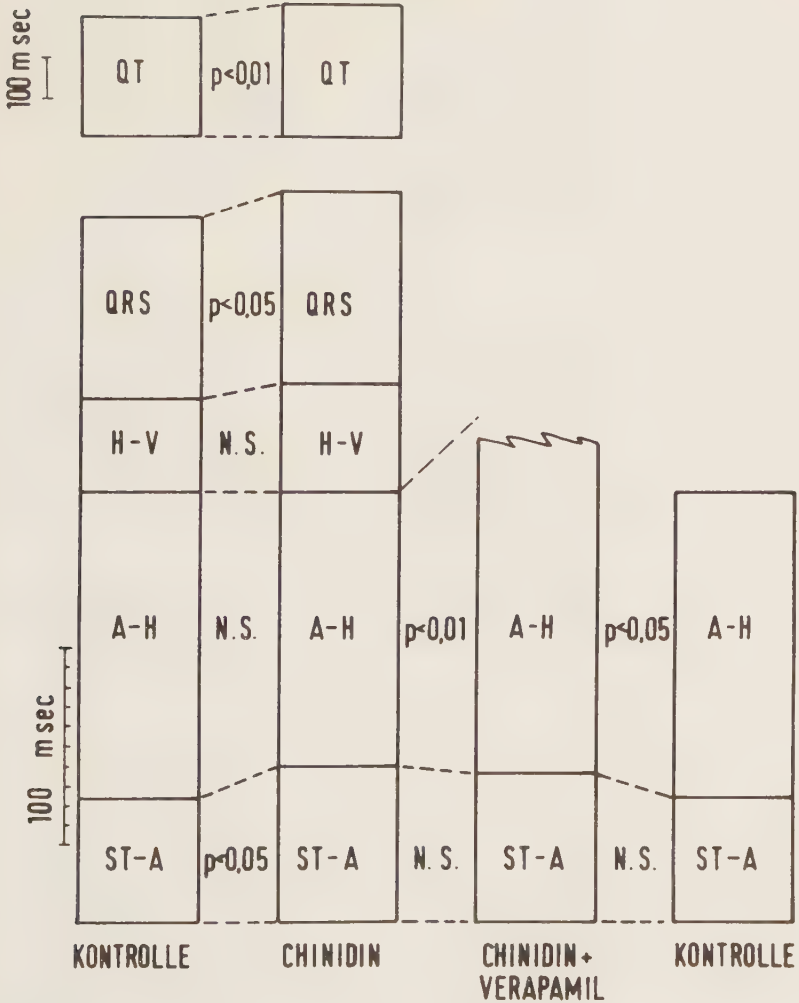


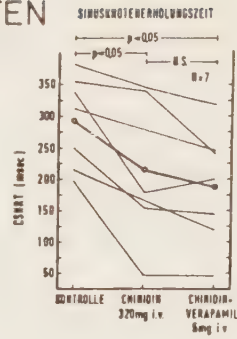
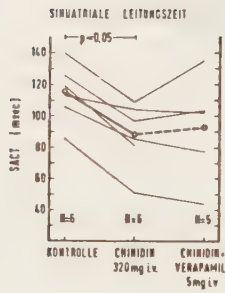
ABBILDUNG 8:

Durchschnittswerte der acht Patienten bei Vorhofstimulation mit der Frequenz 140/min.

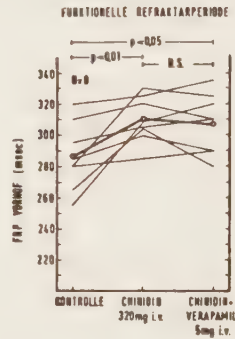
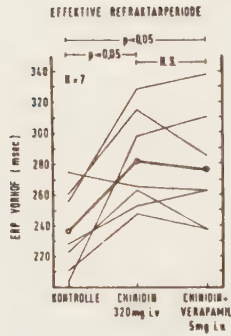
Unter zusätzlicher Gabe von Verapamil entwickelten fünf Patienten einen AV-Block II<sup>o</sup> Typ Wenckebach, bei den drei anderen Patienten nahm das AH-Intervall gegenüber den Werten unter Chinidin zu.

Verglichen mit den Werten bei Kontrolle war es bei zwei Patienten nach Verapamil verlängert.

# SINUSKNOTEN



## VORHOF



## AV - KNOTEN

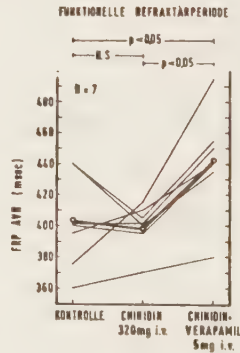
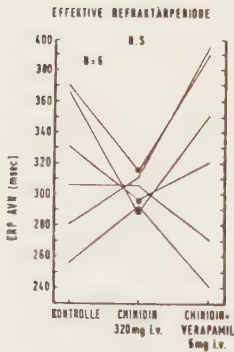


ABBILDUNG 9

Einzelwerte und Mittelwerte der Patienten für die Funktionsparameter von Sinusknoten, Vorhof und AV-Knoten. N = Patientenzahl, N.S. = nicht signifikant, ■ = wahre Werte in Wirklichkeit niedriger, genauere Bestimmung wegen Erreichen der FRP des Vorhofes nicht möglich.

| AUTOR                | PATIENTEN | ERFOLGSQUOTE | MAXIMALE TAGESDOSIS                         |
|----------------------|-----------|--------------|---------------------------------------------|
| Bender, F. (11)      | über 200  | 25 %         | 1,5 gr Chinidinbisulfat                     |
| Rasmussen et al (81) | 45        | 31 %         | 0,8 gr Chinidinsulfat                       |
| Rokseth et al (86)   | 274       | 47 %         | 3,6 gr Chinidinsulfat                       |
| Cramer, G. (24)      | 237       | 62 %         | 4,2 gr Chinidinsulfat                       |
| Sokolow, M. (103)    | 111       | 80 %         | 6,0 gr Chinidin-?<br>(keine Präparatangabe) |

TABELLE 1: Abhängigkeit der Erfolgsquote bei der Regularisierung von der verwendeten maximalen Chinidin-Dosis.

| Autor                    | Pat.<br>n | P-A<br>in ms | A-H<br>in ms | H-V<br>in ms |
|--------------------------|-----------|--------------|--------------|--------------|
| Narula u. Mitarb. 1970b  | 13        | 43 ± 11      | 88 ± 21      | 41 ± 4       |
| Bekheit u. Mitarb. 1971  | 20        | 37 ± 11      | 78 ± 18      | 37 ± 5       |
| Dhingra u. Mitarb. 1973b | 61        | 27 ± 9       | 92 ± 19      | 43 ± 6       |
| Eigene Befunde           | 51        | 27 ± 8       | 89 ± 17      | 43 ± 6       |

TABELLE 2: Normalwerte für die im His-Bündel-EKG gemessenen Werte, nach Seipel et al (95).

| STUDIE                | PATIENTEN | CHINIDIN-DOSIS            | APPLIKATION    | CHINIDIN SERUMKONZENTRATION                                                                                         |
|-----------------------|-----------|---------------------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Josephson et al (54)  | 21        | 600-800 mg<br>Gluconat    | intramuskulär  | Durchschnittswert pro Pat.:<br>2,0-7,5 mg/ltr<br>Durchschnittswert aller Pat.:<br>4,6 mg/ltr                        |
| Hirschfeld et al (41) | 20        | 4,4-9,1 mg/Kg<br>Gluconat | i.v. in 22 min | Maximalwert pro Pat. 0,8-5,8,<br>durchschnittl. 3,8 $\pm$ 1,7 mg/ltr                                                |
| Mason et al (67)      | 5         | 10 mg/Kg<br>Gluconat      | i.v. in 20 min | Durchschnitt der max. Werte:<br>9,83 mg/ltr<br>Durchschnitt der mittl. Werte<br>bei Plateau: 4,37 $\pm$ 0,45 mg/ltr |
| Sverdlow et al (107)  | 88        | 9,0 $\pm$ 1,5 mg/Kg       | i.v.           | keine Angaben                                                                                                       |
| Wellens et al (118)   | 6         | 4 mg/Kg                   | i.v. in 5 min  | keine Angaben                                                                                                       |

TABELLE 3: Applikationsweise und Serumkonzentration von Chinidin bei Studien mit parenteraler Gabe

# SINUSRHYTHMUS

| STUDIE                | SINUSFREQUENZ                                  | BLUTDRUCKVERHALTEN                                    | AH-INTERVALL | HV-INTERVALL | QRS-DAUER | QTc-ZEIT |
|-----------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|--------------|--------------|-----------|----------|
| Josephson et al (54)  | ↑ signifikant (sig.)                           | Syst. durchschnittl. Abfall um 10 mmHg, nie > 20 mmHg | ↓ n. sig.    | ↑ sig.       | ↑ sig.    | ↑ sig.   |
| Hirschfeld et al (41) | ↑ nicht signifikant                            | ↓ sig. (syst. und diast.)                             | ↓ n. sig.    | ↓ n. sig.    | ↑ sig.    |          |
| Mason et al (67)      | ↑ sig. (Empfängerherz)<br>↓ sig. (Spenderherz) | ↓ sig. (Aortenmitteldruck)                            |              |              |           |          |
| Swerdlow et al (107)  |                                                | Bei 11% Infusionsabbruch wegen Hypotension            |              | ↑ sig.       | ↑ sig.    | ↑ sig.   |

TABELLE 4: Blutdruckverhalten, Spontanzyklus und intrakardiale Leitungszeiten bei Sinusrhythmus nach parenteraler Gabe von Chinidin.  
 Zeichenerklärung: Leeres Feld = keine Angaben vorliegend

--- = keine Änderungen  
 ↑ = Anstieg (dahinter jeweils Angabe ob signifikant)  
 ↓ = Abfall (dahinter jeweils Angabe ob signifikant)

# VORHOFSTIMULATION

| STUDIE               | STIMULATIONSZYKLUSLÄNGE             | AH-INTERVALL                               | HV-INTERVALL | QRS-DAUER | QT-ZEIT | SNRT           |
|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------------|--------------|-----------|---------|----------------|
| Josephson et al (54) | 400-660 msec                        | ↓ (sig. bei Zykluslängen 500 bzw 450 msec) | ↑ sig.       |           |         |                |
| Mason et al (67)     | 25-55 msec unter Spontanzykluslänge | ↑ signifikant                              | ↑ sig.       |           | ↑ sig.  | Spender n. sig |

TABELLE 5: Verhalten der intrakardialen Leitungszeiten bei Vorhofstimulation nach i.v.-Gabe von Chinidin.  
 Zeichenerklärung: Siehe Tab. 4, SNRT = Sinusknotenerholungszeit

# REFRAKTÄRPERIODEN

| STUDIE               | ERP VORHOF | FRP VORHOF | ERP AV-KNOTEN | FRP AV-KNOTEN | ZYKLUSLÄNGE BEI STIMULATION |
|----------------------|------------|------------|---------------|---------------|-----------------------------|
| Josephson et al (54) | ↑ sig.     |            | ↓ sig.        | ↓ nicht sig.  | 500-1000 msec               |
| Mason et al (67)     | ↑ sig.     |            |               | ↑ nicht sig.  | 25-55 msec-Sinuszykluslänge |
| Wellens et al (118)  |            |            | ---           |               |                             |

TABELLE 6: Verhalten der Refraktärperioden von Vorhof und AV-Knoten nach i.v.-Gabe von Chinidin.  
 Zeichenerklärung: Siehe Tabelle 4, ERP = Effektive Refraktärperiode, FRP = Funktionelle Refraktärperiode

| STUDIE                                                        | MODELLE                                               | SINUS-<br>FREQUENZ         | SINUS-<br>PQ-ZEIT   | SINUSRHYTHMUS<br>A-H | CSNRT               | VORHOPSTIMULATION |     |     | VORHOP<br>ERP | AV-KNOTEN<br>FRP               | ERP                            |
|---------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|-------------------|-----|-----|---------------|--------------------------------|--------------------------------|
| Wit et al (122)<br>Kawai et al (57)<br>Brachmann et al (16)   | Isolierte Kaninchenherzen                             | ↓ sig.<br>↑ sig.<br>↑ sig. |                     | ↑ sig.<br>↑ sig.     | ↑ sig. <sup>2</sup> |                   |     |     |               | ↑ sig.<br>↑ sig.<br>↑ sig. (k) | ↑ sig.<br>↑ sig.<br>↑ sig. (k) |
| Zipes et al (124)<br>Lathrop et al (64)                       | Medikamentös "denervierte"<br>und anästhesierte Hunde | ↓ sig.                     |                     | ↑ sig.               |                     | ↑ sig             | --- | --- |               | ↑ sig                          | ↑ sig                          |
| Millard et al (69)<br>Angus et al (2)<br>Mangiardi et al (66) | intakte, z. T.<br>anästhesierte<br>Hunde              | ↑ sig.<br>↑ sig.<br>↑ sig. | ↑ sig. <sup>2</sup> | ↑ sig.               |                     |                   |     |     |               | ↑ sig                          | ↑ sig                          |

TABELLE 7: Übersicht über am Tiermodell durchgeführte Untersuchungen mit Verapamil  
 Zeichenerklärung: <sup>2</sup> = Zunahme des Effektes mit steigender Dosis  
<sup>3</sup> = Abnahme des Effektes mit steigender Dosis  
 (k) = Keine Angabe ob ERP oder FRP  
 Weitere Erklärungen wie Tab. 4 - 6

| UNTERSUCHER           | PATIENTEN | DOSIS             | SINUSRHYTHMUS    |              |       |     |     | VORHOPSTIMULATION |       |               |       |       | AV-KNOTEN |       |       |       |   |
|-----------------------|-----------|-------------------|------------------|--------------|-------|-----|-----|-------------------|-------|---------------|-------|-------|-----------|-------|-------|-------|---|
|                       |           |                   | FREQUENZ         | P-A          | A-H   | H-V | QRS | SACT              | CSNRT | ST-A          | A-H   | H-V   | QRS       | ERP   | FRP   | RRP   | W |
| Neuss<br>et al (78)   | 10        | 10 mg             | ↑                |              | ↑     | --- |     |                   | ---   | ↑ sig         | ---   |       |           |       |       | ↑ sig |   |
| Husaini<br>et al (49) | 10        | 0,15<br>mg/Kg     | ↑ sig<br>nach 5' | P-H<br>↑ sig |       | --- |     |                   | ↑     | ST-H<br>↑ sig | ---   |       |           |       |       | ↑     |   |
| Roy<br>et al (90)     | 11        | 10 mg             | ↑ sig            | ---          | ↑ sig | --- |     |                   |       | ---           | ↑ sig | ---   | ↑ sig     |       | ↑ sig | ↑ sig |   |
| Seipel<br>et al (96)  | 20        | 0,10<br>mg/Kg     | ↑ sig            |              | ↑ sig |     |     | ↑                 |       |               | ↑ sig | ↑ sig | ↑ sig     | ↑ sig |       | ↑ sig |   |
| Seipel<br>et al (100) | 9         | 0,1-0,15<br>mg/Kg |                  | ↑            | ↑ sig | --- |     |                   | ↑     |               |       |       |           |       |       |       |   |
| Kawai<br>et al (57)   | 13        | 10 mg             | ↑                |              | ↑ sig |     |     |                   |       |               |       |       | ↑ sig     | ↑ sig |       | ↑ sig |   |

TABELLE 8: Übersicht über bisher am Menschen durchgeführte Untersuchungen mit i.v.-Gabe von Verapamil  
Zeichenerklärung: Leeres Feld = keine Angaben vorliegend

--- = keine Änderungen  
 ↑ = Zunahme  
 ↓ = Abnahme  
 sig = signifikante Zunahme  
 sig = signifikante Abnahme  
 W = nötige Stimulationsfrequenz zum Erreichen eines AV-Blockes Typ Wenckebach

| NR                  | PATIENT | ALTER | GEWICHT | RUHE-EKG                   | KARDIALE DIAGNOSEN                                                                   |   |
|---------------------|---------|-------|---------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|---|
| 1                   | Sch. R. | 17    | 65,0 Kg | RSB                        | Rezidivierende supraventrikuläre Tachykardien ohne faßbare organische Herzerkrankung | " |
| 2                   | M. J.   | 57    | 69,5 Kg | o.B.                       | Unklare Synkopen                                                                     | " |
| 3                   | T. S.   | 41    | 84,5 Kg | o.B.                       | "                                                                                    | " |
| 4                   | K. M.   | 29    | 73,0 Kg | AV-Block I-II <sup>o</sup> | Intermittierender AV-Block II bei Z. n. Myokarditis                                  | " |
| 5                   | H. O.   | 36    | 80,5 Kg | o.B.                       | Rezidivierende supraventrikuläre Tachykardien ohne faßbare organische Herzerkrankung | " |
| 6                   | W. H.   | 52    | 59,0 Kg | o.B.                       | Sinusbradykardie, Ausschluß eines kranken Sinusknotens                               | " |
| 7                   | S. A.   | 42    | 78,8 Kg | o.B.                       | Supraventrikuläre Extrasystolie, Ausschluß eines kranken Sinusknotens                | " |
| 8                   | Sch. F. | 48    | 82,3 Kg | o.B.                       | Hypersensitiver Carotissinus                                                         | " |
| 9                   | Z. S.   | 13    | 68,7 Kg | o.B.                       | Ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolie bei V. a. Z. n. Myokarditis         | " |
| 10                  | B. W.   | 49    | 64,4 Kg | RSB mit LAH                | Keine faßbare organische Herzerkrankung                                              | " |
| Durchschnitt:       |         |       | 72,6 Kg |                            |                                                                                      |   |
| Standardabweichung: |         |       | 14,7    |                            |                                                                                      |   |
|                     |         |       | 8,6 Kg  |                            |                                                                                      |   |

TABELLE 9: Patientengut

| PATIENT                  | P-P (msec) |             | P-A (msec) |             | A-H (msec) |             | H-V (msec) |             | QRS (msec) |             | QTc (msec) |             |
|--------------------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|
|                          | KONT.      | CHIN. CH/VE | KONT.      | CHIN. CH/VE | KONT.      | CHIN. CH/VE | KONT.      | CHIN. CH/VE | KONT.      | CHIN. CH/VE | KONT.      | CHIN. CH/VE |
| 1 Sch. R.                | 660        | 610 597     | 33         | 47 48       | 103        | 67 82       | 42         | 50 38       | 127        | 152 142     | 435        | 503 483     |
| 2 M. J.                  | 803        | 745 735     | 35         | 37 33       | 92         | 75 90       | 48         | 58 55       | 67         | 70 67       | 391        | 458 429     |
| 3 T. S.                  | 865        | 907 898     | 22         | 22 17       | 105        | 92 130      | 50         | 42 47       | 88         | 105 92      | 412        | 465 445     |
| 5 H. O.                  | 953        | 800 810     | 35         | 43 52       | 90         | 75 85       | 53         | 55 55       | 105        | 117 113     | 374        | 456 442     |
| 6 W. H.                  | 1140       | 888 813     | 25         | 40 43       | 67         | 60 53       | 37         | 35 42       | 82         | 88 87       | 382        | 465 458     |
| 7 S. A.                  | 1190       | 997 969     | 27         | 30 25       | 58         | 56 62       | 56         | 57 53       | 91         | 96 96       | 336        | 412 412     |
| 8 Sch. F.                | 1002       | 970 887     | 23         | 10 22       | 103        | 110 113     | 70         | 60 53       | 88         | 85 90       | 370        | 457 465     |
| 10 B. W.                 | 840        | 647 644     | 46         | 48          | 74         | 70 91       | 46         | 54 46       | 144        | 150 147     | 424        | 539 535     |
| Mittelwert:              | 931,6      | 820,5 794,1 | 30,8       | 34,6 35,3   | 86,5       | 75,6 88,3   | 50,3       | 51,4 48,6   | 99,0       | 107,9 104,3 | 390,5      | 469,4 458,6 |
| Standard-<br>abweichung: | 176,8      | 144,5 128,5 | 8,1        | 13,2 12,9   | 18,0       | 17,7 24,9   | 10,0       | 8,7 6,4     | 25,3       | 30,0 27,9   | 32,3       | 37,4 37,8   |

TABELLE 10: Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichungen bei Sinusrhythmus.

Zeichenerklärung: KONT.: Werte vor Gabe von Medikamenten

CHIN.: Werte nach Gabe von Chinidin

CH/VE: Werte nach zusätzlicher Gabe von Verapamil

| PATIENT             | ST-A (msec) |             | A-H (msec) |             | H-V (msec) |             | QRS (msec) |             | QT (msec) |             |       |       |       |       |
|---------------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|-------------|-------|-------|-------|-------|
|                     | KONT.       | CHIN. CH/VE | KONT.      | CHIN. CH/VE | KONT.      | CHIN. CH/VE | KONT.      | CHIN. CH/VE | KONT.     | CHIN. CH/VE |       |       |       |       |
| 1 Sch. R.           | 92          | 100         | 95         | 55          | 62         | 37          | 48         | 52          | 145       | 143         | 145   | 367   | 435   | 425   |
| 2 M. J.             | 80          | 92          | 82         | 108         | 85         | 50          | 60         | 57          | 65        | 68          | 65    | 312   | 400   | 375   |
| 3 T. S.             | 73          | 82          | 87         | 133         | 147        | 38          | 47         | 50          | 93        | 98          | 97    | 357   | 387   | 388   |
| 5 H. O.             | 90          | 95          | 98         | 130         | 113        | 47          | 57         | 53          | 103       | 108         | 108   | 347   | 392   | 373   |
| 6 W. H.             | 53          | 77          | 65         | 127         | 85         | 37          | 30         | 37          | 73        | 85          | 85    | 338   | 392   | 387   |
| 7 S. A.             | 42          | 58          | 67         | 91          | 60         | 53          | 57         | 53          | 83        | 97          | 88    | 332   | 388   | 370   |
| 8 Sch. F.           | 30          | 28          | 30         | 135         | 142        | 68          | 62         | 58          | 78        | 82          | 80    | 325   | 375   | 357   |
| 10 B. W.            | 67          | 90          | 88         | 90          | 68         | 48          | 53         | 55          | 137       | 147         | 137   | 365   | 453   | 453   |
| Mittelwert:         | 65,9        | 77,8        | 76,5       | 119,5       | 94,4       | 47,3        | 51,8       | 51,9        | 97,1      | 103,5       | 100,6 | 342,8 | 402,8 | 391,0 |
| Standardabweichung: | 22,5        | 24,0        | 22,2       | 20,4        | 35,8       | 10,5        | 10,3       | 6,6         | 29,6      | 28,3        | 27,9  | 19,7  | 26,8  | 32,1  |

TABELLE 11: Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichung bei Vorhoffstimulation mit 100/min.  
Zeichenerklärung: Wie Tabelle 10

| PATIENT             | ST-A (msec) |             | A-H (msec) |             | H-V (msec) |             | QRS (msec) |             | QT (msec) |             |
|---------------------|-------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|-----------|-------------|
|                     | KONT.       | CHIN. CH/VE | KONT.      | CHIN. CH/VE | KONT.      | CHIN. CH/VE | KONT.      | CHIN. CH/VE | KONT.     | CHIN. CH/VE |
| 5 H. O.             | 90          | 100 100     | 142        | 142 162     | 47 47      | 45          | 100        | 103 107     | 345       | 350 347     |
| 6 W. H.             | 53          | 68 73       | 133        | 102 97      | 32 35      | 40          | 73         | 83 85       | 378       | 403 417     |
| 7 S. A.             | 42          | 57 53       | 112        | 85 112      | 55 58      | 58          | 78         | 90 90       | 295       | 347 352     |
| 8 Sch. F.           | 28          | 30 28       | 155        | 160 180     | 70 60      | 53          | 72         | 83 77       | 277       | 320 320     |
| 10 B. W.            | 78          | 97 88       | 98         | 77 93       | 50 58      | 52          | 128        | 147 143     | 353       | 433 398     |
| Mittelwert:         | 58,2        | 70,4 68,4   | 128,0      | 113,2 128,8 | 50,8 51,6  | 49,6        | 90,2       | 101,2 100,4 | 329,6     | 370,6 366,8 |
| Standardabweichung: | 25,5        | 29,2 28,6   | 22,9       | 36,2 39,7   | 13,7 10,6  | 7,1         | 24,0       | 26,9 26,2   | 42,1      | 46,1 39,7   |

TABELLE 12: Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichung bei Vorhoffstimulation mit 120/min.  
 Zeichenerklärung: wie Tabelle 10

| PATIENT             | ST-A (msec) |       | A-H (msec) |                  | H-V (msec) |       | QRS (msec) |       | QT (msec) |             |
|---------------------|-------------|-------|------------|------------------|------------|-------|------------|-------|-----------|-------------|
|                     | KONT.       | CHIN. | KONT.      | CH/VF            | KONT.      | CH/VF | KONT.      | CHIN. | KONT.     | CHIN.       |
| 1 SCH. R.           | 75          | 100   | 98         |                  | 45         | 50    | 52         | 137   | 143       | 138         |
| 2 M. J.             | 82          | 93    | 88         | W                | 42         | 58    | ---        | 68    | 67        | ---         |
| 3 T. S.             | 75          | 90    | 70         | W                | 47         | 55    | ---        | 88    | 97        | ---         |
| 5 H. O.             | 92          | 98    | 90         | 210              | 40         | 48    | 50         | 95    | 103       | 103         |
| 6 W. H.             | 52          | 77    | 77         | W                | 37         | 37    | ---        | 62    | 73        | ---         |
| 7 S. A.             | 33          | 53    | 60         | W                | 62         | 57    | ---        | 83    | 88        | ---         |
| 8 Sch. F.           | 28          | 28    | 23         | W                | 63         | 57    | ---        | 73    | 78        | ---         |
| 10 B. W.            | 75          | 103   | 97         | 118              | 50         | 68    | 63         | 128   | 137       | 117         |
| Mittelwert:         | 64,0        | 80,3  | 76,4       | 141,1 (139,3)    | 48,3       | 53,8  | (55,0)     | 91,8  | 98,3      | (110,3)     |
| Standardabweichung: | 23,5        | 26,6  | 26,0       | 36,5 36,2 (67,3) | 9,7        | 9,0   | (7,0)      | 27,4  | 28,9      | (11,6)      |
|                     |             |       |            |                  |            |       |            |       | 30,0      | 31,1 (13,3) |

TABELLE 13: Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichung bei Vorhoffibrillation mit 140/min.

Zeichenerklärung: Siehe Tabelle 12.

Bei fünf Patienten trat nach Gabe von Verapamil ein AV-Block 1<sup>o</sup>typ Wenckebach (W) auf, so daß die Kammerfrequenz unter 140/min lag, die Durchschnittswerte der zeitlichen drei Patienten sind in Klammern angegeben.

14 a

14 b

| PATIENT             | AUS POSTEXTRASYSTOLISCHEN ZYKLUSLÄNGEN |          |                      |  | AUS PRÄEXTRASYSTOLISCHEN ZYKLUSLÄNGEN |          |                      |  |
|---------------------|----------------------------------------|----------|----------------------|--|---------------------------------------|----------|----------------------|--|
|                     | KONTROLLE                              | CHINIDIN | CHINIDIN + VERAPAMIL |  | KONTROLLE                             | CHINIDIN | CHINIDIN + VERAPAMIL |  |
| 1 Sch. R.           | 119                                    | 81       | ---                  |  | 109                                   | 71       | ---                  |  |
| 2 M. J.             | 86                                     | 51       | 44                   |  | 70                                    | 42       | 35                   |  |
| 3 T. S.             | 140                                    | 109      | 135                  |  | 131                                   | 110      | 128                  |  |
| 5 H. O.             | 113                                    | 104      | 102                  |  | 100                                   | 96       | 92                   |  |
| 8 Sch. F.           | 126                                    | 97       | 103                  |  | 121                                   | 98       | 112                  |  |
| 10 B. W.            | 106                                    | 86       | 77                   |  | 96                                    | 80       | 70                   |  |
| Mittelwert:         | 115,0                                  | 88,0     | (92,2)               |  | 104,5                                 | 82,8     | (87,4)               |  |
| Standardabweichung: | 18,4                                   | 21,0     | (33,9)               |  | 21,3                                  | 24,3     | (36,5)               |  |

TABELLE 14a und 14b: Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichung für die korrigierte sinuatriale Leitungszeit. Bei Tab. 14a wurde von der postextrasystolischen Pause die präextrasystolische Zykluslänge abgezogen, bei Tab. 14b wurde die Zykluslänge nach dem ersten postextrasystolischen Sinusschlag benutzt. Bei Pat. 1 trat nach zusätzlicher Gabe von Verapamil ein chaotisches Muster der postextrasystolischen Pausen auf.

| PATIENT                                 | KONTROLLE     | CHINIDIN       | CHINIDIN + VERAPAMIL |
|-----------------------------------------|---------------|----------------|----------------------|
| 2 M. J.                                 | 214           | 164            | 119                  |
| 3 T. S.                                 | 382           | 346            | 317                  |
| 4 K. M.                                 | 249           | 153            | 144                  |
| 5 H. O.                                 | 338           | 177            | 200                  |
| 6 W. H.                                 | 354           | 339            | 240                  |
| 8 Sch. F.                               | 312           | 277            | 245                  |
| 10 B. W.                                | 198           | 47             | 46                   |
| Mittelwert:<br>Standardab-<br>weichung: | 292,4<br>72,1 | 214,7<br>109,9 | 187,3<br>90,9        |

TABELLE 15: Korrigierte Sinusknotenerholungszeit.

| PATIENT                                   | EFFEKTIVE REFRAKTÄRPERIODE |               |                      | FUNKTIONELLE REFRAKTÄRPERIODE |               |                      |
|-------------------------------------------|----------------------------|---------------|----------------------|-------------------------------|---------------|----------------------|
|                                           | KONTROLLE                  | CHINIDIN      | CHINIDIN + VERAPAMIL | KONTROLLE                     | CHINIDIN      | CHINIDIN + VERAPAMIL |
| 2 M. J.                                   | ---                        | ---           | ---                  | 280                           | 285           | 290                  |
| 4 K. M.                                   | 230                        | 255           | 260                  | 295                           | 305           | 310                  |
| 5 H. O.                                   | 210                        | 245           | 240                  | 285                           | 300           | 290                  |
| 6 W. H.                                   | 260                        | 315           | 285                  | 280                           | 330           | 325                  |
| 7 S. A.                                   | 255                        | 330           | 340                  | 320                           | 325           | 335                  |
| 8 Sch. F.                                 | 275                        | 265           | 260                  | 310                           | 320           | 310                  |
| 9 Z. S.                                   | 200                        | 295           | 310                  | 255                           | 310           | 320                  |
| 10 B. W.                                  | 225                        | 265           | 240                  | 265                           | 305           | 280                  |
| Mittelwert:<br>Standardab-<br>abweichung: | 236,4<br>27,6              | 281,4<br>32,2 | 276,4<br>37,4        | 286,3<br>21,7                 | 310,0<br>14,6 | 307,5<br>19,3        |

TABELLE 16: Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichung der Vorhoffrefraktärperioden (Zeitangabe in msec).

| PATIENT             | EFFEKTIVE REFRAKTÄRPERIODE |          |                      |  | FUNKTIONELLE REFRAKTÄRPERIODE |          |                      |  |
|---------------------|----------------------------|----------|----------------------|--|-------------------------------|----------|----------------------|--|
|                     | KONTROLLE                  | CHINIDIN | CHINIDIN + VERAPAMIL |  | KONTROLLE                     | CHINIDIN | CHINIDIN + VERAPAMIL |  |
| 1 Sch. R.           | 255                        | 290      | 245                  |  | 360                           | 370      | 380                  |  |
| 2 M. J.             | 365                        | (290)    | 350                  |  | 440                           | 400      | 435                  |  |
| 3 T. S.             | 280                        | 310      | 395                  |  | 375                           | 415      | 495                  |  |
| 5 H. O.             | 330                        | (295)    | 320                  |  | 400                           | 395      | 440                  |  |
| 6 W. H.             | ---                        | ---      | ---                  |  | 395                           | 410      | 440                  |  |
| 7 S. A.             | ---                        | ---      | ---                  |  | 400                           | 400      | 450                  |  |
| 8 Sch. F.           | 370                        | (315)    | 390                  |  | 440                           | 405      | 455                  |  |
| 10 B. W.            | 305                        | 305      | 270                  |  | ---                           | ---      | ---                  |  |
| Mittelwert:         | 317,5                      | (300,8)  | 328,3                |  | 401,4                         | 399,3    | 442,1                |  |
| Standardabweichung: | 46,1                       | (10,7)   | 61,9                 |  | 30,1                          | 14,6     | 34,0                 |  |

TABELLE 17: Einzelwerte, Mittelwerte und Standardabweichung der Refraktärperioden des AV-Knotens.  
In Klammern angegebene Werte möglicherweise noch kleiner, exaktere Bestimmung wegen Erreichen der funktionellen Refraktärperiode des Vorhofes nicht möglich.

|                  | CHINIDIN    | MECHANISMUS | CHINIDIN+<br>VERAPAMIL | MECHANISMUS                                                |
|------------------|-------------|-------------|------------------------|------------------------------------------------------------|
| SINUS-<br>KNOTEN | Frequenz    | ↑ 14%       |                        | autonome<br>Gegenregulation,<br>anticholinerge<br>Wirkung  |
|                  | SACT        | ↓ 23%       | ---                    |                                                            |
|                  | CSNRT       | ↓ 27%       | ---                    |                                                            |
| VORHOF           | ERP         | ↑ 19%       | ---                    | direkter Membran-<br>effekt, anticho-<br>linerge Wirkung   |
|                  | FRP         | ↑ 8%        | ---                    |                                                            |
| AV-<br>KNOTEN    | AH (bei SR) | ↓ 13%       |                        | (autonome<br>Gegenregulation)<br>anticholinerge<br>Wirkung |
|                  | AH (Stim.)  | ↓ 21%       | ↑ 17%                  | direkter<br>Membran-<br>effekt                             |
|                  | ERP         | ---         | ↑ 19%                  |                                                            |
|                  | FRP         | ---         | ↑ 11%                  |                                                            |
| KAMMER-          | HV          | ---         | ---                    |                                                            |
| LEITUNG          | QRS         | ↑ 9%        | ---                    | Membraneffekt                                              |
|                  | QTc         | ↑ 20%       | ---                    | direkter                                                   |
| REPOLARISATION   | QT          | ↑ 18%       | ↓ 3%                   | Membraneffekt<br><br>siehe<br>Diskussion                   |

TABELLE 18: Signifikante Veränderungen der elektrophysiologischen Parameter

Zeichenerklärung: ↑ = signifikante Zunahme  
 ↓ = signifikante Abnahme  
 --- = keine signifikanten Veränderungen  
 Weitere Erklärungen im Text.

## X. Literaturverzeichnis

1. ALLESSIE, M.A., BONKE, F.I.M., SCHOPMAN, F.J.G.: Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. *Circ. Res.* 41, 9 (1977)
2. ANGUS, J.A., RICHMOND, D.R., DHUMMA-UPAKORN, P., COBBIN, L.B. AND GOODMAN, A.H.: Cardiovascular action of Verapamil in the dog with particular reference to myocardial contractility and atrioventricular conduction. *Cardiovasc. Res.* 10, 623 (1976)
3. ANTMANN, E.M., STONE, P.H., MULLER, J.E., BRAUNWALD, E.: Calcium Channel Blocking Agents in the Treatment of Cardiovascular Disorders. Part I: Basic and Clinical Electrophysiologic Effects. *Ann. Intern. Med.* 93, 875 (1980)
4. BACHOUR, G.: Antiarrhythmische Langzeittherapie mit Chinidin-Verapamil-Kombination. *Herz Kreislauf* 14, 33 (1982)
5. BECK, O.A., GÜNTHER, R., HOCHREIN, H.: Kombinierte Anwendung von Chinidin und Verapamil bei chronischem Vorhofflimmern und -flattern. *MMW* 124, 383 (1982)
6. BEELER, G. W., REUTER, H.: Membrane Calcium Current in Ventricular Myocardial Fibres. *J. Physiol.* 207, 191 (1970)
7. BELZ, G.G., BENDER, F.: Therapie der Herzrhythmusstörungen mit Verapamil. Hrsg.: Belz, G.G., Bender, F., Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1974)
8. BELZ, G.G., OLESCH, K., SCHMIDT-VOIGT, J.: Die Behandlung des chronischen Vorhofflimmerns mit einer Kombination von Chinidin und Verapamil. *Med. Welt* 21, 1670 (1970)
9. BELZ, G.G., OLESCH, K., SCHMIDT-VOIGT, J.: Klinische Erfahrungen mit der Konversions-Behandlung von Vorhofflimmern und Vorhofflattern. *Z. Kreisf. Forsch.* 60, 23 (1971)

10. BENDER, F.: Arzneimitteltherapie und Elektroschockbehandlung tachykarder Rhythmusstörungen. Therapiewoche 21, 30 (1971)
11. BENDER, F.: Die moderne Arzneitherapie der Rhythmusstörungen. Schweiz. Med. Wochenschr. 103, 272 (1973)
12. BENDER, F.: Vorhofflimmern - medikamentöse Therapie. In: Herzhrythmusstörungen Hrsg.: Antoni, H., Effert, S. Schattauer Verlag Stuttgart - New York, S. 269 (1974)
13. BENAÏM, M.E.: Asystole after Verapamil. Br. Med. J. 2, 169 (1972)
14. BIGGER, J.T. Jr.: Management of arrhythmias. In: Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. Hrsg.: Braunwald, E., W.B. Saunders Co., S. 708 (1980)
15. BONKE, F.I.M., BOUMAN, L.N., VAN RIJN, H.E.: Change of cardiac rhythm in the rabbit after an atrial premature beat. Circ. Res. 24, 533 (1969)
16. BRACHMANN, J., SENGES, J., HAMMAN, H.D., ANDERS, G., BECK, L., BRAUN, W., KÜBLER, W.: Vergleichende Wirkung von Verapamil (V), Nifedipin (N) und AQ-A 39 (A) auf die Kardiale Reizbildung und Reizleitung. Z. Kardiologie. 68, 635 (1979)
17. BREITHARDT, G., SEIPEL, L., HILDEBRANDT, V., LEUNER, CH., WIEBRINGHAUS, E.: Methodische Aspekte bei der Bestimmung der Sinusknotenerholungszeit beim Menschen. Z. Kardiologie. 67, 395 (1978)
18. BREITHARDT, G., SEIPEL, L., WIEBRINGHAUS, E., LOOGEN, F.: Effect of verapamil on sinus node in patients with normal and abnormal sinus node function. Circulation 53/54, Suppl.II, 19 (1976)
19. BREITHARDT, G., SEIPEL, L., WIEBRINGHAUS, E., LOOGEN, F.: Effects of verapamil on sinus node in man. Eur. J. Cardiol. 8, 379 (1978)

20. BREITHARDT, G., SEIPEL, L., WIEBRINGHAUS, E., LOOGEN, F.: The role of the autonomic nervous system in the action of verapamil on the sinus node in man. *Basic Res. Cardiol.* 79, 637 (1978)
21. Chen, C.-M., Gettes, L.S., Katzung, B.G.: Effect of Lidocaine and Quinidine on Steady-State Characteristics and Recovery Kinetics of (dV/dt)<sub>max</sub> in Guinea Pig Ventricular Myocardium. *Circ. Res.* 37, 20 (1975)
22. CHO, Y.W.: Quantitative correlation of plasma and myocardial quinidine concentrations with biochemical and electrocardiographic changes. *Am. Heart J.* 85, 648 (1973)
23. CHUSIN, W.T., BRISTOW, M. R., KARAGUEUZIAN, H.S., KATZUNG, B.G., SCHROEDER, J.S.: Do Calcium-Dependent Ionic Currents Mediate Ischemic Ventricular Fibrillation. *Am. J. Cardiol.* 49, 606 (1982)
24. CRAMÉR, G.: Early and late results of conversion of atrial fibrillation with Quinidine. *Acta Med. Scand. Suppl* 490, 7 (1968)
25. DAMATO, A.N., LAU, S.H., HELFANT, R.H., STEIN, E., BERKOWITZ, W.D., COHEN, S.J.: Study of Atrioventricular Conduction in Man Using Electrode Catheter Recordings of His Bundle Activity. *Circulation* 39, 287 (1969)
26. DUCHENNE-MARULLAZ, P., DELORT, P., SELECKY, F.V.: Influence de la quinidine sur la fréquence cardiaque du chien non narcosé. *Societe de biologie de Clermont-Ferrand* 163, 1157 (1969)
27. EDWARDS, I.R., HANCOCK, B.W., SAYNOR, R.: Correlation between Plasma Quinidine and Cardiac Effect. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1, 455 (1974)

28. FLECKENSTEIN, A.: Specific Pharmacology of Calcium in Myocardium, Cardiac Pacemakers, and Vascular Smooth Muscle. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 17, 149 (1977)
29. FLECKENSTEIN, A., KAMMERMEIER, H., DÖRING, H.J., FREUND, H.J., GRÜN G., KIENLE, A.: Zum Wirkungsmechanismus neuartiger Koronardilatatoren mit gleichzeitig Sauerstoff-einsparenden Myocard-Effekten, Prenylamin und Iproveratril. Teil 1 und Teil 2. Z. Kreisf. Forsch. 56, 716/839 (1967)
30. FRANCETTI, F., MICHELUCCI, A., PADELETTI, L.: Distribution of right atrial refractoriness in clinical conditions with intermittent atrial tachyarrhythmias: effect of acute administration of verapamil. In: Calcium antagonism in cardiovascular therapy. Hrsg.: Zanchetti, A., Krikler, D.M. Excerpta medica Amsterdam, Oxford, Princeton S. 342.
31. FREY, W.: Über Vorhofflimmern beim Menschen und seine Beseitigung durch Chinidin. Berl. Klin. W. 55, 417 (1918)
32. GARVEY, H.L.: The mechanism of Action of Verapamil on the Sinus And AV Nodes. Eur. J. Pharmacol. 8, 159, (1969)
33. GRIEBENOW, R., HOSSMANN, U., SABOROWSKI, F.: Änderung der Sinusknotenautomatie unter der Bestimmung der sinuatrialen Leitungszeit mittels permanenter Vorhofstimulation. Z. Kardiologie. 70, 413 (1981)
34. GÜLKER, H., BENDER, F., HEUER, H., THALE, J.: Erhöhte antifibrillatorische Wirksamkeit von Chinidin bei Vorhofflimmern durch Verapamil. Z. Kardiologie. 71, 31 (1982)
35. GÜLKER, H., BRAMAN, H.U., BRISSE, B., KUHS, H.: Kombinierte Behandlung chronischer Vorhof-Rhythmusstörungen mit Chinidin-Verapamil. Med. Klin. 75, 196 (1980)
36. HANNA, C., SCHMID, J.R.: Antiarrhythmic Actions of Coronary Vasodilator Agents Papaverine, Dioxiline and Verapamil. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 185, 228 (1970)

37. HECHT, H.H.: Normal and Abnormal Transmembrane Potentials of the Spontaneously Beating Heart. Ann. N.Y. Acad. Sci. 65, 700 (1957)
38. HEILMANN, E., BENDER, F., BACHOUR, G., BRISSE, B., GRADAUS, D.: Kombinierte Behandlung des Vorhofflimmerns und anderer tachykarder Rhythmusstörungen mit Chinidin und Verapamil. Med. Welt 23: 1792 (1972)
39. HEISSEN BUTTEL, R.H., BIGGER, J.T.: The effect of oral quinidine on intraventricular conduction in man: Correlation plasma quinidine with changes in QRS duration. Am. Heart J. 80, 453 (1970)
40. HIATT, E., BROWN, D., QUINN, G., MAC DUFFIE, K.: The Blocking Action of the Chincona Alkaloids and certain related Compounds on the Cardio-Inhibitory Vagus Endings of the Dogs. J. Pharmacol. Exp. Ther. 85, 55 (1945)
41. HIRSCHFELD, D.S., UEDA, C.T., ROWLAND, M., SCHEINMANN, M.M.: Clinical and electrophysiological effects of intravenous quinidine in man. Br. Heart J. 39, 309 (1977)
42. HODGKIN, A.L., HUXLEY, A.F.: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J. Physiol. 117, 500 (1952)
43. HOFFMAN, B.F.: Physiologic Basis of Disturbances of Cardiac Rhythm and Conduction. Progr. Cardiovasc. Dis. 2, 319 (1960)
44. HOFFMAN, B.F., CRANFIELD, P.F.: The Physiological Basis of Cardiac Arrhythmias. Am. J. Med. 37, 670 (1964)
45. HOFFMAN, B.F., ROSEN, M.R., WIT, A.L.: Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. VII Cardiac effects of quinidine and procaine amide. B. Am. Heart J. 90, 117 (1975)

46. HOMBACH, V., SCHOLL, H., BRAUN, V., GILL-SANCHEZ, D., BEHRENBECK, D.W., TAUCHERT, M., HILGER, H.H.: Die Direktableitung von Sinusknotenpotentialen beim Menschen mit Hilfe der Signal-Averaging-Technik. *Z. Kardiol.* 68, 720 (1979)
47. HOMBACH, V., ZANKER, R., BEHRENBECK, D.W., HILGER, H.H.: Die Ableitung von Sinusknotenpotentialen beim Menschen. *Z. Kardiol.* 67, 155 (1978)
48. HORDORF, A.J., EDIE, R., MALM, J.R., HOFFMAN, B.F., ROSEN, M.R.: Electrophysiologic Properties and Response to Pharmacologic Agents of Fibers from Diseased Human Atria. *Circulation* 54, 774 (1976)
49. HUSAINI, M.H., KRASNICKA, J., RYDÉN, L., HOLMBERG, S.: Action of verapamil on sinus node, atrioventricular and intraventricular conduction. *Br. Heart J.* 35, 734 (1973)
50. IMANISHI, S., SURAWICZ, B.: Effects of Lidocaine and Verapamil on slow channel-dependent automatic depolarizations in depolarized guinea pig ventricular myocardium. *Am. J. Cardiol.* 35, 145 (1975)
51. JAMES, T.N., NADEAU, R.A.: The mechanism of action of quinidine on the sinus node studied by direct perfusion through its artery. *Am. Heart J.* 67, 804 (1964)
52. JOHNSON, E.A.: The Effects of Quinidine, Procaine Amide and Pyrilamine on the Membrane Resting and Action Potential of Guinea Pig Ventricular Muscle Fibers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 117, 237 (1956)
53. JOHNSON, E.A., MC KINNON, M.G.: The Differential Effect of Quinidine and Pyrilamine on the Myocardial Action Potential at Various Rates of Stimulation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 120, 460 (1957)

54. JOSEPHSON, M.E., SEIDES, S.F., BATSFORD, W.P., WEISFOGEL, G.M., AKHTAR, M., CARACTA, A.R., LAU, S.H., DAMATO, A.N.: The electrophysiological effects of intramuscular quinidine on the atrioventricular conduction system in man. *Am. Heart J.* 87, 55 (1974)
55. KARLINER, J.S., MOTULSKY, H.J., DUNLAP, J., BROWN, J.H., INSEL, P.A.: Verapamil Competitively Inhibits alpha-1-Adrenergic and Muscarinic but Not beta-Adrenergic Receptors in Rat Myocardium. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 4, 515 (1982)
56. KAUMANN, A.J., ARAMENDIA, P.: Prevention of Ventricular Fibrillation induced by Coronary Ligation. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 164, 326 (1968)
57. KAWAI, C., KONISHI, T., MATSUYAMA, E., OKAZAKI, H.: Comparative Effects of Three Calcium Antagonists, Diltiazem, Verapamil and Nifedipine, on the Sinoatrial and Atrioventricular Nodes. *Circulation* 63, 1035 (1981)
58. KING, R.M., ZIPES, D.P.: Suppression of Quabain-Induced Ventricular ectopy with Verapamil and Reversal with Calcium. *Am. J. Cardiol.* 33, 148 (1974)
59. KLEINEBENNE, A., MANNEBACH, H., GLEICHMANN, U.: Chinidin und Verapamil Kombinationstherapie zur Behandlung von Vorhofrhythmusstörungen. *Fortschr. Med.* 99, 1569 (1981)
60. KOHLHARDT, M., BAUER, B., KRAUSE, H., FLECKENSTEIN, A.: Differentiation of the Transmembrane Na and Ca Channels in Mammalian Cardiac Fibres by the Use of Specific Inhibitors. *Pflugers Arch.* 335, 309 (1972)
61. KOHLHARDT, M., FIGULLA, H.-R., TRIPATHI, O.: The slow membrane channel as the predominant mediator of the excitation process of the sinoatrial pacemaker cell. *Basic Res. Cardiol.* 71, 17 (1976)

62. KRIKLER, D.: Verapamil in cardiology. Eur. J. Cardiol. 2/1, 3 (1974)
63. KURZ, H., NEUMANN, H.-G.: Allgemeine Pharmakologie. In: Pharmakologie und Toxikologie. Hrsg.: Forth, W., Henschler, D., Rummel, W. Bibliographisches Institut Mannheim-Wien-Zürich, Wissenschaftsverlag, S. 64, (1980)
64. LATHROP, D.A., VALLE-AGUILERA, J.R., MILLARD, R.W., GAUM, W.E., HANNON, D.W., FRANCIS, P.D., NAKAYA, H., SCHWARTZ, A.: Comparative Electrophysiologic and Coronary Hemodynamic Effects of Diltiazem, Nisoldipine and Verapamil on Myocardial Tissue. Am. J. Cardiol. 49, 613 (1982)
65. LOW, R.J., TAKEDA, P., MASON, D.T., DE MARIA, A.N.: The Effects of Calcium Channel Blocking Agents on Cardiovascular Function. Am. J. Cardiol. 49, 547 (1982)
66. MANGIARDI, L.M., HARIMAN, R.J., MC ALLISTER JR, R.G., BHARGAVA, M.V., SURAWICZ, B., SHABETAI, R.: Electrophysiologic and Hemodynamic Effects of Verapamil. Circulation 57, 366 (1978)
67. MASON, J.W., WINKLE, R.A., RIDER, A.K., STINSON, E.B., HARRISON, D.C.: The Electrophysiologic Effects of Quinidine in the Transplanted Human Heart. J. Clin. Invest. 59, 481 (1977)
68. MELVILLE, K.I., SHISTER, H.E., HUO, S.: Iproveratril: Experimental Data on Coronary Dilatation and Antiarrhythmic Action. Can. Med. Assoc. 90, 761 (1964)
69. MILLARD, R.W., LATHROP, D.A., GRUPP, G., ASHRAF, M., GRUPP, J.L., SCHWARTZ, A.: Differential Cardiovascular Effects of Calcium Channel Blocking Agents: Potential Mechanisms. Am. J. Cardiol. 49, 499 (1982)

70. MIRRO, M.J., MANALAN, A.S., BAILEY, J.C., WATANABE, A.M.: Anticholinergic Effects of Disopyramide and Quinidine on Guinea Pig Myocardium. *Circ.Res.* 47, 855 (1980)
71. MOE, G.K., MENDEZ, C., ABILDSKOV, J.A.: A complex manifestation of concealed AV conduction in the dog heart. *Circ.Res.* 15, 51 (1964)
72. MORAD, M., TUNG, L.: Ionic Events Responsible for the Cardiac Resting and Action Potential. *Am. J. Cardiol.* 49, 584 (1982)
73. NARULA, O.S., LISTER, J.W., COHEN, L.S., SAMET, P.: Localization of A-V conduction delays in man. *Circulation*, Suppl. 38/VI, 146 (1968)
74. NARULA, O.S., SHANTHA, N., VASQUEZ, M., TOWNE, W.D., LINHART, J.W.: A New Method for Measurement of Sinoatrial Conduction Time. *Circulation* 58, 706 (1978)
75. NATHANSON, M.H.: Modification of Vagus Inhibition of the Heart by Quinidine. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 31, 1234 (1934)
76. NAYLER, W.G., MC INNES, J., SWANN, J.B., PRICE, J.M., CARSON, U., RACE, D., LOWE, T.E.: Some effects of iproveratril (Isoptin) on the cardiovascular system. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 161, 247 (1968)
77. NELSON, L.D., SCHMID, P.G., HOLMSTEN, D., MARK, A.L., HEISTAD, D.D., ABBOUND, F.M.: Effects of Quinidine on Venous Responses to Adrenergic and Noradrenergic Constrictor Stimuli: Indirect Evidence of Two Sites of Action in Vascular Smooth Muscle. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 146, 409 (1974)
78. NEUSS, H., SCHLEPPER, M.: Der Einfluß von Verapamil auf die atrio-ventrikuläre Überleitung. Lokalisation des Wirkungs-ortes mit His-Bündel Elektrogrammen. *Verh. Dtsch. Ges. Herz Kreislaufforsch.* 37, 433 (1971)

79. OCHS, H.R., GREENBLATT, D.J., WOO, E., FRANKE, K., SMITH, T.W.: Effect of Propranolol on Pharmacokinetics and Acute Electrocardiographic Changes following Intravenous Quinidine in Humans. *Pharmacology* 17, 301 (1978)
80. OCHS, H.R., GRUBE, E., GREENBLATT, D.J., WOO, E., BODEM, G.: Intravenous quinidine: pharmacokinetic properties and effects on the left ventricular performance in humans. *Am. Heart J.* 99, 468 (1980)
81. RASMUSSEN, K., WANG, H., FAUSA, D.: Comparative Efficiency of Quinidine and Verapamil in the Maintenance of sinus rhythm after DC-Conversion of atrial fibrillation. - A controlled clinical trial. *Acta Med. Scand.* 645 (Suppl.), 23 (1981)
82. RICHTER, G.: Prüfung der sinuatrialen Leitung über vorzeitige Vorhofstimuli via Oesophagus. *Z. Kardiol.* 64, 907 (1975)
83. RIZZON, P., DI BIASE, M., CALABRESE, P., BRINDICCI, G., CHIDDO, A.: Electrophysiologic evaluation of intravenous Verapamil in man. *Eur. J. Cardiol.* 6, 179 (1977)
84. ROBERTS, J., STADTER, R.P., CAIROLI, V., MODELL, W.: Relationship Between Adrenergic Activity and Cardiac Actions of Quinidine. *Circ. Res.* 11, 758 (1962)
85. RODRIGUES-PEREIRA, E., VIANA, A.P.: The Action of Verapamil on Experimental Arrhythmias. *Arzneimittel-Forschung* 18, 175 (1968)
86. ROKSETH, R., STORSTEIN, O.: Quinidine Therapy of Chronic Auricular Fibrillation. *Arch. Int. Med.* 111, 184 (1963)
87. ROSEN, M.R., HOFFMANN, B.F.: Mechanisms of Action of Antiarrhythmic Drugs. *Circ. Res.* 32, 1 (1973)

88. ROSEN, M.R., ILVENTO, J.P., GELBAND, H., MERKER, C.: Effects of Verapamil on Electrophysiologic Properties of Canine Cardiac Purkinje Fibers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 189, 414 (1974)
89. ROSEN, M.R., WIT, A.L., HOFFMANN, B.F.: Electrophysiology and pharmacology of cardiac arrhythmias. VI. Cardiac effects of verapamil. *Am. Heart J.* 89, 665 (1975)
90. ROY, P.R., SPURELL, R.A.J., SOWTON, E.: The effect of Verapamil on the cardiac conduction system in man. *Postgrad. Med. J.* 50, 270 (1974)
91. SANO, T., SHUNICKI, Y.: Spread of Excitation from the Sinus Node. *Circ. Res.* 16, 423 (1965)
92. SCHMID, J.R., HANNA, C.: A comparison of the Antiarrhythmic actions of two new synthetic compounds, iproveratril and MJ 1999, with Quinidine and Pronethalol. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 156, 331 (1967)
93. SCHMID, P.G., NELSON, L.D., MARK, A.L., HEISTAD, D.D., ABOUD, F.M.: Inhibition of Adrenergic Vasoconstriction by Quinidine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 188, 124, (1974)
94. SCHERLAG, B.J., LAU, S.H., HELFANT, R.H., BERKOWITZ, W.D., STEIN, E., DAMATO, A.N.: Catheter Technique for Recording His Bundle Activity in Man. *Circulation* 39, 13 (1969)
95. SEIPEL, L.: His-Bündel-Elektrographie und intrakardiale Stimulation. Georg Thieme Verlag Stuttgart, (1978)
96. SEIPEL, L., BREITHARDT, G.: Beeinflussung der Sinusknoten-funktion und der AV-Überleitung durch Diltiazem im Vergleich mit anderen Calciumantagonisten. In: Calcium-Antagonisten zur Behandlung der Angina pectoris, Hypertonie und Arrhythmie. 1. Diltzem Symposium Kopenhagen 25.-27. 6. 81 Vorträge und Diskussionen. Hrsg.: Bender, F., Greef, K., Excerpta Medica 1982, Amsterdam-Oxford-Princeton.

97. SEIPEL, L., BREITHARDT, G.: Sinusknotenautomatie und sinu-atriale Leitung. Z. Kardiol. 64, 1014 (1975)
98. SEIPEL, L., BREITHARDT, G., BOTH, A.: Methodische Probleme bei der Bestimmung der "sinu-atrialen Leitungszeit" beim Menschen. Verh. Dtsch. Ges. Herz Kreislaufforsch. 41, 383 (1975)
99. SEIPEL, L., BREITHARDT, G., BOTH, A., LOOGEN, F.: Messung der "sinu-atrialen Leitungszeit" mittels vorzeitiger Vorhofstimulation beim Menschen. Dtsch. Med. Wochenschr. 99, 1895 (1974)
100. SEIPEL, L., BOTH, A., BREITHARDT, G., GLEICHMANN, V., LOOGEN, F.: Action of antiarrhythmic drugs on His Bundle electrogram and sinus node function. Acta Cardiol. (Brux) Suppl. 18, 251 (1974)
101. SHIGENOBU, K., SCHNEIDER, J.A., SPERELAKIS, N.: Verapamil Blockade of Slow  $\text{Na}^+$  and  $\text{Ca}^{++}$  Responses in Myocardial Cells. J. Pharmacol. Exp. Ther. 190, 280 (1974)
102. SINGH, B.N., VAUGHAN WILLIAMS, E.M.: A fourth class of anti-dysrhythmic action? Effect of verapamil on ouabain toxicity, on atrial and ventricular intracellular potentials, and on other features of cardiac function. Cardiovasc. Res. 6, 109 (1972)
103. SOKOLOW, M.: The present status of therapy of the cardiac arrhythmias with quinidine. Am. Heart J. 42, 771 (1951)
104. STEINBECK, G., HABERL, R., LÜDERITZ, B.: Elektrophysiologische Determinanten der Sinusknotenerholungszeit. Z. Kardiol. 68, 245 (1979)
105. STEINBECK, G., KÖRBER, H.-J., LÜDERITZ, B.: Die Bestimmung der sinuatrialen Leitungszeit beim Menschen durch gekoppelte atriale Einzelstimulation. Klin. Wochenschr. 52, 1151 (1974)

106. STRAUSS, H.C., SAROFF, A.L., BIGGER, J.T., GHARDINA, E.G.U.: Premature Atrial Stimulation as a Key to the Understanding of Sinoatrial Conduction in Man. *Circulation* 47, 87 (1973)
107. SWERDOLW, C.D., YU, J.O., JACOBSON, E., MANN, S., WINKLE, R.A., GRIFFIN, J.C., ROSS, D.L., MASON, J.W.: Safety and efficacy of intravenous quinidine. *Am. J. Cardiol.* 49, 1043 (1982)
108. THEISEN, F., HAUFE, M., THEISEN, K., JAHRMÄRKER, H., HEIMISCH, W.: Untersuchungen der AV-Überleitung bei Vorhofflimmern. *Z. Kardiol.*, Suppl. 5, 37 (1978)
109. THEISEN, K., KRÖTZ, J., RACKWITZ, R., MÜLLER-SEYDLITZ, P., HAIDER, M., JAHRMÄRKER, H.: Korrigierte sinuatriale Leitungszeit. *Verh. Dtsch. Ges. Herz Kreislaufforsch.* 42, 225 (1976)
110. THEISEN, K., SCHEININGER, M.: Electrophysiological Effects of Quinidine Alone and of the Combination Quinidine-Verapamil on AV-Conduction in Humans. *Clin. Cardiol.* 6, 405 (1983)
111. VAUGHAN WILLIAMS, E.M.: The developement of new antidysrhythmic drugs. *Schweiz. Med. Wochenschr.* 103, 262 (1973)
112. VAUGHAN WILLIAMS, E.M.: The Mode of Action of Quinidine on Isolated Rabbit Atria Interpreted from Intracellular Potential Records. *Br. J. Pharmacol.* 13, 276 (1958)
113. VOLKMANN, H., PALIEGE, R., MÜLLER, S.: Atriale Doppel- und Mehrfachstimulation - eine neue Methode zur Kalkulation der sinuatrialen Leitungszeit. *Z. Kardiol.* 67, 779 (1978)
114. WALLACE, A.G., CLINE, R.E., SEALY, W.C., YOUNG, W.G., TROYER, W.G.: Electrophysiologic Effects of Quinidine. *Circ. Res.* 19, 960 (1966)

115. WATANABE, Y., DREIFUS, L.S.: Interactions of Quinidine and Potassium on Atrioventricular Transmission. *Circ. Res.* 20, 434 (1967)
116. WATSON, R.M., JOSEPHSON, M.E.: Atrial flutter. 1. Electrophysiologic substrates and modes of initiation and termination. *Am. J. Cardiol.* 45, 732 (1980)
117. WEIDMANN, S.: The Effect of the Cardiac Membrane Potential on the Rapid availability of the sodium carrying system. *J. Physiol.* 127, 213 (1955)
118. WELLENS, H.J.J., DURRER, D.: Effect of Procaine Amide, Quinidine, and Ajmaline in the Wolff-Parkinson-White Syndrome. *Circulation* 50, 114 (1974)
119. WEST, T.C., AMORY, D.W.: Single Fiber Recordings of the Effects of Quinidine at Atrial and Pacemaker Sites in the Isolated Right Atrium of the Rabbit. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 130, 183 (1960)
120. WILLIUS, F.A., KEYS, T.E.: A remarkably early reference to the use of chinchona in cardiac arrhythmia. *Proc. Staff. Meetings of the Mayo Clinic* 17, 294, (1942)
121. WIT, A.L., BIGGER, J.T.: Possible Electrophysiological Mechanisms for lethal Arrhythmias Accompanying Myocardial Ischemia and Infarction. *Circulation* 51/52 Suppl. III, 96 (1975)
122. WIT, A.L., CRANFIELD, P.F.: Effect of Verapamil on the Sinuatrial and Atrioventricular Nodes of the Rabbit and the Mechanism by Which It Arrests Reentrant Atrioventricular Nodal Tachykardia. *Circ. Res.* 35, 413 (1974)

123. WIT, A.L., CRANEFIELD, P.F.: Verapamil Inhibition of the Slow Response; A Mechanism for its Effectiveness against Reentrant AV Nodal Tachycardia. Circulation 49/50, Suppl. III, 146 (1974)
124. ZIPES, D.P., FISCHER, J.C.: Effects of Agents which Inhibit the Slow Channel on Sinus Node Automaticity and Atrioventricular Conduction in the Dog. Circ. Res. 34, 184 (1974)

Herrn Prof. Dr. K. Theisen danke ich für die Überlassung des  
Themas und die geduldige Hilfe bei der Ausarbeitung, ebenso  
dafür, daß er durch seine Anleitung mein zunehmendes Inter-  
esse für die Kardiologie weckte.

### Lebenslauf

|                |                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11. 8. 1956    | Geboren in München als zweites Kind des Architekten-Ehepaares Hans und Hanna Scheininger                                                                                                                                                    |
| September 1962 | Eintritt in die erste Klasse der Amalienschule in München-Schwabing                                                                                                                                                                         |
| Oktober 1962   | Übertritt in die erste Klasse der Grundschule Berg-am-Laim, München                                                                                                                                                                         |
| September 1966 | Eintritt in die fünfte Klasse des mathematisch-naturwissenschaftlichen Luitpold-Gymnasiums, München                                                                                                                                         |
| Mai 1975       | Abschluß des Gymnasiums mit der Allgemeinen Hochschulreife                                                                                                                                                                                  |
| November 1975  | Beginn des Studiums der Humanmedizin an der LMU-München                                                                                                                                                                                     |
| August 1977    | Ablegung der Ärztlichen Vorprüfung                                                                                                                                                                                                          |
| Oktober 1977   | Wechsel an die medizinische Fakultät der Universität Wien, zweisemestriges Studium                                                                                                                                                          |
| November 1978  | Rückkehr an die LMU-München                                                                                                                                                                                                                 |
| März 1979      | Ablegung des ersten Teils der Ärztlichen Prüfung                                                                                                                                                                                            |
| März 1981      | Ablegung des zweiten Teils der Ärztlichen Prüfung                                                                                                                                                                                           |
| Mai 1981       | Sommersemester 1981 und Wintersemester 1981/82<br>Praktisches Jahr bei Prof. Betke (Dr. v. Hauner-sches Kinderspital), Prof. Buchborn (Medizinische Klinik Innenstadt der Universität München) und Prof. Grill (Kreiskrankenhaus Starnberg) |
| April 1982     | Ablegung des schriftlichen Teils des dritten Teils der Ärztlichen Prüfung                                                                                                                                                                   |
| Mai 1982       | Ablegung des mündlichen Teils des dritten Teils der ärztlichen Prüfung.                                                                                                                                                                     |
| Oktober 1982   | Beginn der Beschäftigung an der der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn)                                                                                                               |







